

**„Retrospektive Untersuchung unerwünschter
Arzneimittelereignisse (UAE) bei Gebrauch von Digitoxin,
die zwischen 1997 und 2000 zur stationären Aufnahme in
der Klinik für Innere Medizin Jena führten.“**

Dissertation

**Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Conrad Fiebig
Geboren am 19. 04. 1978 in Zwickau

Erster Gutachter:

Zweiter Gutachter:

Dritter Gutachter:

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzym-Hemmer
ADR	Adverse Drug Reaction
ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartataminotransferase
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
DDD	definierte Tagesdosen
DIG-Studie	digitalis investigation group –Studie
EuroSCaPE-Projekt	European Single Case in Pharmacovigilance Exchange-Projekt
FSU-Jena	Friedrich-Schiller-Universität Jena
γ -GT	Gammaglutamyltransferase
GLDH	Glutamatdehydrogenase
HWZ	Halbwertszeit

KIM	Klinik für Innere Medizin der FSU Jena
LDS	Labordatensystem
MEDADR	Medical Adverse Drug Reaction Message
MEDWATCH	Amerikanisches System zur Überwachung der Arzneimittel- und Medizinprodukte
Na-K-ATPase	Natrium-Kalium-Adenosintriphosphatase
NYHA	New York Heart Association
PROVED-Studie	prospective randomized study of ventricular failure and the Efficacy of digoxin -studie
RADIANCE-Studie	randomized assessment of [the effect of] digoxin on inhibitors of the angiotensin-converting enzyme -studie
SOC	System-Organ Classes (Schema)
UAE	Unerwünschte(s) Arzneimittelereignis(se)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)
VG	Vergleichsgruppe
WHO	World Health Organisation
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	2
	Zusammenfassung	6
1.	Einleitung und Zielstellung	8
1.1.	Einleitung	8
1.2.	Zielstellung	13
2.	Methodik	14
2.1.	Projektaufbau und UAE-Erkennung	14
2.2.	Datenübertragung	14
2.3.	Qualitätssicherung	17
2.4.	Vermeidbarkeit und Klassifikationen der UAE	18
2.4.1.	Vermeidbarkeit der UAE	18
2.4.2.	Klassifikation der UAE	19
2.5.	Datenerfassung	20
3.	Ergebnisse	22
3.1.	Demographische Werte	22
3.1.1.	Geschlecht	22
3.1.2.	Alter	23
3.1.3.	BMI	24
3.2.	Symptome der UAE	24
3.3.	Digitalisspiegel	25
3.4.	Elektrolyte	26
3.6.	Funktionsparameter von Leber und Nieren	27
3.7.	Therapie der UAE	28

3.8.	Vermeidbarkeit	29
3.9.	Verweildauer	30
3.10.	Kosten des Krankenhausaufenthaltes	31
3.11.	Klassifikation der UAE	31
3.12.	Digitalismedikation bei Aufnahme und Entlassung	32
4.	Diskussion	33
4.1.	Demographische Werte	33
4.1.1.	Geschlecht	33
4.1.2.	Alter	34
4.1.3.	BMI	35
4.2.	Symptome der UAE	37
4.3.	Digitalisspiegel	39
4.4.	Elektrolyte	40
4.5.	Funktionsparameter von Leber und Nieren	41
4.6.	Vermeidbarkeit	43
4.7.	Verweildauer	46
4.8.	Kosten des Krankenhausaufenthaltes	47
4.9.	Klassifikation der UAE	48
4.10.	Digitalismedikation bei Aufnahme und Entlassung	49
5.	Schlussfolgerung	51
	Anhang	53
	Literatur- und Quellenverzeichnis	59

Zusammenfassung

Seit dem Jahre 1997 wurden bzw. werden im Rahmen des Forschungsvorhabens „Arzneimittelerisikoe Erfassung“ die Kliniken für Innere Medizin in Dresden, Rostock, Jena, Weimar und Greifswald auf Fälle von UAE hin überwacht. Das Ziel ist die Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu Krankenhausaufnahmen führten.

Unterstützt wird dieses Projekt vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM-Fördernummer Z12.01-68502-201). Schon in Voruntersuchungen der ersten Jahre kristallisierte sich Digitoxin in vielen Untersuchungszentren als häufig verdächtigtes Medikament für das Auftreten eines UAE heraus. In Jena waren nur durch Insulin verursachte UAE stärker vertreten. Um Gründe für das Auftreten dieser unerwünschten Ereignisse herauszufinden und Unterschiede gegenüber Digitoxin einnehmenden Patienten ohne Intoxikation herauszuarbeiten, verglichen wir demographische Werte, Laborparameter die zu Änderungen der Glykosidempfindlichkeit führen können sowie weitere klinisch, pharmakologische Einflussgrößen einer Intoxikations- mit einer entsprechenden Vergleichsgruppe (VG). Letztere umfasste 1.684 Patienten die Digitoxin einnahmen aber keine UAE vorhanden waren. Zusätzlich wurden von uns noch relevante pharmakoökonomische Daten erfasst. In den vier Jahren der Datenerhebung in der Klinik für Innere Medizin in Jena fanden wir 77 Fälle von UAE bei Einnahme Digitoxin-haltiger Präparate. Wir stellten fest, dass es sich bei der betroffenen Patientenpopulation mit durchschnittlich 81 Jahren – gegenüber der 10 Jahre jüngeren VG - um Menschen im weit fortgeschrittenen Lebensalter handelte, die zusätzlich bei einem mittleren BMI von ca. 23 in den meisten Fällen untergewichtig waren (BMI der VG: 25,84). Rund 78 % der UAE-Patienten waren weiblich.

Von den 77 Betroffenen zeigten 26 ausschließlich kardiale Symptome, 14 ausschließlich extrakardiale Symptome und 48 wiesen neben Herzrhythmusstörungen noch Beeinflussungen anderer Organsysteme auf. Bei den Herzrhythmusstörungen standen in unserer Untersuchung der AV-Block 1 - 3° mit 22 betroffenen Patienten (28,57 %) sowie schwere Bradyarrhythmien und Bradykardien bei 48,05 % der Fälle (37 Patienten) im Vordergrund. Als nicht das Herz betreffende UAE traten vor allem Synkopen (27,27 %), Schwindel (18,18 %) oder Übelkeit mit Erbrechen (22,08 %) auf.

Bei der Aufnahme in das Krankenhaus wurden bei 78 % der Patienten ein Digitoxinspiegel über der empfohlenen Serumkonzentration von 25 ng/ml festgestellt. Im Durchschnitt ermittelten wir einen Wert von $36,96 \pm 15,00$ ng/ml. In der VG hatten insgesamt 13 % der Patienten - meist nur gering erhöhte - Digitoxinspiegel, die aber nicht zu UAE führten.

Blutparameter, die Einflussgrößen auf die Wirkung des Digitoxins darstellen, wurden fast vollständig im Normbereich beobachtet. Elektrolytwerte, wie der Kaliumspiegel, waren nur bei 6 Patienten geringfügig erniedrigt und bei gerade 4 Patienten konnte zum Zeitpunkt der Aufnahme ein leicht erhöhter Kalziumspiegel festgestellt werden. Die Veränderungen der Elektrolytwerte in der VG entsprachen in ihrer Häufigkeit ca. denen der UAE-Gruppe. Die Leber-Enzymwerte sowie die Funktionsmarker der Niere waren in der UAE-Gruppe meist im Normbereich. Fanden sich Veränderungen, die eine Funktionseinschränkung vermuten ließen, betraf dies meist nur eines der beiden Organe, was keinen negativen Einfluss auf die Ausscheidung von Digitoxin und damit auf die Wirkung ausübt. In nur 3 Fällen musste auf Grund der Blutwerte eine kombinierte Funktionseinschränkung beider Organe vermutet werden, was eine mögliche Ursache der Intoxikation bei diesen Patienten darstellt. Entsprechende Laborwerte fanden sich bei 13 Patienten der VG, ohne dass es zum Auftreten von UAE führte. Jedoch waren hier auch keine weiteren Risikofaktoren für Digitoxin-UAE vorhanden. Therapeutisch war in den meisten UAE-Fällen ein Pausieren bzw. Absetzen des Medikamentes ausreichend. Etwa 36 % der Patienten erhielten zusätzlich das Anionenaustauscherharz Cholestyramin und in 8 Fällen wurde die Anlage eines temporären Schrittmachers notwendig. Nach der Krankenhausentlassung bekamen nur 23 Patienten weiterhin Digitoxin verschrieben. Bei allen anderen Digitoxin-UAE-Patienten konnte keine Indikation für eine weitere Gabe des Medikamentes gesichert werden.

Die Einteilung der Schwere der UAE erfolgte nach Hartwig et al. (1992). Alle UAE führten zu einer Aufnahme in das Krankenhaus und entsprachen also mindestens Schweregrad 4. In rund 65 % der Fälle (50 Patienten) bei denen eine mehrtägige Intensivpflege notwendig wurde, gehörten somit Schweregrad 5 (von 7) an.

Die Patienten lagen im Mittel 16 Tage in der KIM-Jena und damit deutlich länger als die durchschnittliche Liegezeit aller Patienten der Klinik, die 9,4 Tagen beträgt. Es entstanden in diesen 4 Jahren allein durch die stationäre Behandlung Kosten in Höhe von ca. 432.000 €. Da das Auftreten des UAE bei insgesamt 61 der 77 betroffenen Patienten auf Grund verschiedener Ursachen als vermeidbar eingestuft werden musste, entstanden unnötige Krankenhauskosten in Höhe von ca. 341.000 €.

Für die Therapie mit Digitoxin ergibt sich aus dieser Untersuchung, dass sie an das Gewicht des Patienten angepasst durchzuführen ist. Patienten mit niedrigem Körpergewicht bzw. Patienten, die unter der Therapie an Gewicht abnehmen, ist eine geringere Erhaltungsdosis im Bereich zwischen 0,35 - 0,05 ng/ml pro Tag zu verschreiben oder aber man führt die übliche Therapie mit 0,07 ng/ml weiter, allerdings mit der Einhaltung von Wochenendpausen.

1. Einleitung und Zielstellung

1.1. Einleitung

Zu Beginn des Jahres 1997 wurde das Forschungsvorhaben „Arzneimittelrisikoerfassung“ mit Unterstützung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM-Fördernummer Z12.01-68502-201) ins Leben gerufen. Das Ziel war die „Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die zu Krankenhausaufnahmen führen“, um damit eine Erhöhung der Sicherheit in der Arzneimitteltherapie zu erreichen. Eine UAW ist dabei definiert als eine Reaktion, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosen auftritt, die üblicherweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie von Krankheit oder für die Veränderungen physiologischer Funktionen angewendet werden (WHO, Techn.rep.ser. 1972). Ein noch umfassenderer Begriff, der in diesem Zusammenhang von Bedeutung ist, ist der Terminus des unerwünschten Arzneimittelereignisses (UAE). Es umschließt neben den UAW im Sinne der WHO-Definition noch Ereignisse, die durch:

- Medikamenteninteraktionen,
- fälschlichen Medikamentengebrauch,
- inadäquate oder falsche Therapie,
- Non-Compliance ohne Selbstintoxikation

hervorgerufen werden. Diese Erweiterung ist sinnvoll, da nicht selten Medikamenteninteraktionen und falsche Anwendungen Ursache von Wirkungen eines Medikamentes sind, die nicht dem therapeutischen Ziel entsprechen. Es scheint daher zweckmäßig, unter dem Blickwinkel einer vollständigen Auseinandersetzung mit diesem Thema, den Begriff des unerwünschten Arzneimittelereignisses zu verwenden, da er umfassender und klinisch bedeutsamer ist (Leape 1995, Bates 1995).

In bisherigen Arbeiten wurden unter anderem die Häufigkeiten der in Jena aufgetretenen UAE, bezogen auf das betroffene Organsystem und auch in Bezug auf verursachende Medikamente ermittelt und mit entsprechenden Informationen weiterer am Projekt teilnehmender Pharmakovigilanzzentren in Greifswald, Dresden, Weimar und Rostock verglichen (Humaid 2000). Dabei zeigte sich, dass in Jena eine Vielzahl unerwünschter Arzneimittelereignisse auf den Digitoxingebrauch zurückzuführen war. Nur durch Insulin verursachte UAE waren häufiger vertreten. Auch in Dresden und Rostock war Digitoxin innerhalb der fünf meist verdächtigten Medikamente anzutreffen, jedoch waren in diesen beiden Zentren ASS vor Diclofenac und Phenprocoumon mit Abstand die drei häufigsten

Medikamente. Auf Grund der großen Anzahl betroffener Patienten und in der Kenntnis der immensen Verschreibungszahlen des Medikamentes in Deutschland resultierte das Interesse, die Fälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, bei denen Digitoxin als verdächtigtes Medikament angesehen wurde, genauer zu analysieren.

Nach dem Arzneimittelverordnungs-Report 2003 zählten im Jahre 2002 Digitalisglykoside in der Bundesrepublik, trotz eines stetigen Rückganges in den letzten Jahren, weiterhin zu den sehr häufig verschriebenen Medikamenten. Seit fast einem Jahrzehnt dominieren in Deutschland dabei Präparate, die die Wirksubstanz Digitoxin enthalten. Im Jahr 2002 lagen sie mit insgesamt 195,7 Millionen verordneten definierten Tagesdosen (DDD) vor den Digoxinderivaten (122,8 Mio. DDD) und dem Digoxin mit 10,9 Mio. DDD (Scholz 2003).

Die Geschichte dieser Wirkstoffgruppe ist lang. Schon seit dem 16. Jahrhundert wurden in Kräuterbüchern die Pflanzen *Digitalis purpurea* und *Digitalis lanata*, aus denen das Digitoxin bzw. Digoxin gewonnen wurde, sowie ihre Wirkungen auf den menschlichen Organismus erwähnt. Man schrieb ihnen damals insbesondere eine diuretische und laxierende Wirkung zu. Als Meilenstein auf dem Weg der Digitalisglykoside von der Pflanzendroge bis zum heute viel verschriebenen Medikament, gilt die Veröffentlichung des Buches „An Account of the Foxglove, and Some of its Medical Uses“. Darin beschrieb der englische Arzt und Botaniker William Withering im Jahre 1785 detailliert seine therapeutischen Erfahrungen nach der Behandlung von 179 Patienten und die dabei von ihm verwendeten digitalishaltigen Infuse (Haustein 1996, Weese 1936).

Seitdem stieg das Interesse an natürlich vorkommenden Glykosiden und Schritt für Schritt wurde die Forschung mit diesen Substanzen und ihr Einsatz in der Medizin vorangetrieben. Ende des 19. Jahrhunderts entdeckte der Pharmakologe Rudolf Böhm in Leipzig, dass die Wirkung von *Digitalis* direkt am Herzen angreift. Mitte des darauffolgenden Jahrhunderts wurde es möglich, die Substanz in Reinform zu gewinnen, und die chemische Struktur von Digoxin und Digitoxin konnte entschlüsselt werden. Die größte Anzahl an klinischen Untersuchungen, vor allem zu grundlegenden pharmakologischen Fragen, wie der Pharmakokinetik, zu Interaktionen und Nebenwirkungen, wurde in den Jahren zwischen 1970 und 1980 durchgeführt und veröffentlicht. Aus diesem Grund mussten wir auch bei der Analyse entsprechender Themen häufig auf ältere Studien aus dieser Zeit zurückgreifen.

Seit über 200 Jahren werden nun Digitalisglykoside, vor allem in der Therapie der Herzinsuffizienz, damals auf Grund der Symptome als Wassersucht bezeichnet, eingesetzt. Im Laufe der Zeit wurden dem Medikament viele positive Wirkungen zugesprochen. Zeitweise

wurde es z. B. für die Behandlung der Gicht, der Gelbsucht oder bei "krebsigen Geschwüren" empfohlen. Meist erkannte man jedoch recht schnell, dass mit den Digitalispflanzen bei derartigen Erkrankungen keine Heilungserfolge zu erzielen waren. Unter den Erkrankungen des Herzens wurde es für die Therapie der akuten sowie aller Stadien der chronischen Herzinsuffizienz eingesetzt. Weiterhin waren die Prophylaxe der Herzinsuffizienz bei prädisponierten Personen, hier speziell auch vor Operationen, das Wolff-Parkinson-White-Syndrome (WPW-Syndrom) sowie die Konversion von paroxysmalem Vorhofflimmern und das „Altersherz“ lange anerkannte Indikationen (Kobza et al. 2001, Erdmann 1991, Haasis 1982, Schwiegk 1960, Smith 1973, Weese 1936).

Aber nur für einen kleinen Teil dieser kardialen Krankheiten, bei denen Glykoside empfohlen wurden, konnte ein echter Nutzen für den Patienten nachgewiesen werden. Einige dieser Krankheiten, wie das WPW-Syndrom, gelten in der heutigen Zeit sogar als Kontraindikationen für die Verordnung dieser Medikamentengruppe.

Doch so alt wie das Medikament, ist auch das Wissen um die Risiken in der Anwendung. Digitalisintoxikationen, die Kochssiek et al. (1977) als eine kardiale und / oder extrakardiale Symptomatik ansieht, die durch eine Glykosidmedikation induziert wird und durch die Elimination der Droge wieder verschwindet, jedoch in schweren Fällen auch zum Tode führen kann, traten auch schon in der Zeit auf, als das Medikament noch in Form von Aufgüssen der Blätter der Digitalispflanzen verabreicht wurde oder man gar die getrockneten Blätter selber einnahm. Nicht selten traten Begleiterscheinungen, wie Übelkeit, Erbrechen und starke Verlangsamung des Pulses auf (Weese 1936).

Diese praktischen Erfahrungen wurden im Laufe des zwanzigsten Jahrhunderts anhand zahlreicher Studien bestätigt. Obwohl bereits zu dieser Zeit eine genau dosierte Therapie durchgeführt werden konnte, wurde die Inzidenz von Digitalisintoxikationen stationärer Patienten mit ca. 6 bis 23 % angegeben (Storstein et al. 1977, Smith et al. 1984, Beller et al. 1971, Smith und Haber 1973). Bei ambulant digitalisierten Patienten wurden immerhin noch Inzidenzen bis zu 7,5 % veröffentlicht (Flasch 1982, Storstein 1981). Diesen großen Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen bei ambulant und stationär versorgten Patienten begründeten Rietbrock und Schüren (1978) vor allem mit der Tatsache, dass das stationäre Krankengut nach Schweregrad der Erkrankung sowie symptomatischen Krankheitsauswirkungen zweifellos eine vergleichsweise negative Selektion darstellten. Und weiter, dass in den hohen Fallzahlen der stationären Patienten oftmals Patienten enthalten sind, die auf Grund einer Digitalisintoxikation in das Krankenhaus eingeliefert wurden (Flasch 1982).

Doch worin liegen die Gründe dafür, dass die Gabe von Glykosiden auch heute noch mit relativ hohen Risiken für das Auftreten von Intoxikationen verbunden ist und Probleme bei der Anwendung mit sich bringt? Folgende Besonderheiten dieser Medikamentengruppe sind dafür verantwortlich zu machen:

1. Die therapeutische Breite, das heisst, der Bereich zwischen wirksamer und toxischer Dosis ist gering. Schon ab dem 1,5 fachen der therapeutischen Dosis ist mit unerwünschten Arzneimittelereignissen bzw. Intoxikationen zu rechnen. Der empfohlene therapeutische Bereich von Digitoxin liegt nach fast einstimmigen Angaben der Fachliteratur bei 10 - 25 ng/ml. Vor allem ab Werten über 30 ng/ml ist mit unerwünschten Wirkungen des Medikamentes zu rechnen.

2. Die Beeinflussung der Digitalisempfindlichkeit durch Faktoren wie a) Änderung von Serumelektrolyten, wobei Kalium, Kalzium und Magnesium hier im Vordergrund stehen, b) hormonelle Einflüsse, insbesondere die Hypothyreose, c) Art und Schwere der Herzerkrankung, z. B. Myokardinfarkt und Koronarsklerose, d) Hypoxie, z. B. bei chronischen Lungenerkrankungen sowie e) das Lebensalter. Veränderungen dieser Faktoren können zur Folge haben, dass Intoxikationen auch schon innerhalb therapeutischer Glykosidkonzentrationen auftreten können.

3. Die Beeinflussbarkeit durch pharmakokinetische Veränderungen, wie die Veränderung der Organfunktion von Nieren oder Leber sowie Veränderungen des Verteilungsvolumens.

4. Die Beeinflussbarkeit durch pharmakodynamische Veränderungen (z. B. durch Veränderung der Anzahl von Herzglykosidrezeptoren, interindividuelle Variation der Herzglykosidrezeptoraffinität)

5. Die mangelnde Spezifität von Intoxikationserscheinungen
(Haustein 1996, Follath 1982, Erdmann 1985, Erdmann 1991, Boman 1983, Kochsiek et al. 1977, Ruiz-Torres 1977).

Vor allem im Hinblick auf die Nebenwirkungen einer Digitalistherapie entstand schon vor Jahrzehnten eine kontroverse Debatte um den therapeutischen Gebrauch der Glykoside, ob überhaupt und bei welchen Indikationen ihr Einsatz gerechtfertigt und sinnvoll ist. Erst die Durchführung mehrerer großer Studien in den Jahren 1993 bis 1997 brachte Klarheit und damit verstärkt Ruhe in die Diskussion. In diesem Zusammenhang sind besonders die PROVED-Studie (prospective randomized study of ventricular failure and the efficacy of digoxin-study), die RADIANCE-Studie (randomized assessment of [the effect of] digoxin on inhibitors of the angiotensin-converting enzyme-study) und die DIG-Studie (digitalis

investigation group-study) zu erwähnen. Bei PROVED und RADIANCE aus dem Jahre 1993 handelte es sich um zwei randomisierte, doppelblinde und plazebokontrollierte Studien, die die Auswirkungen eines Digoxinentzugs bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz (NYHA 2 und 3) und Sinusrhythmus analysieren. Dabei wurde in der PROVED-Studie Digoxin bei Patienten unter der damaligen Standardtherapie mit Diuretika untersucht, während in der RADIANCE-Studie die Patienten zusätzlich zu den Diuretika mit ACE-Hemmern behandelt wurden. In beiden Studien zeigten sich nach Absetzen des Glykosids eine signifikante Abnahme der körperlichen Belastbarkeit und eine Zunahme der klinischen Symptomatik (Uretsky et al. 1993, Packer et al. 1993).

Die DIG-Studie (1997) mit fast 6.800 einbezogenen Patienten als umfangreichste Studie zum Einsatz von Herzglykosiden wurde ebenfalls randomisiert, doppelblind und plazebo-kontrolliert durchgeführt. Es wurden auch hier bevorzugt Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA Stadien 2 und 3 eingeschlossen, die bereits einen ACE-Hemmer sowie ein Diuretikum erhielten. Über 40 % der Patienten erhielten zusätzlich ein organisches Nitrat. Digoxin führte nach einer Beobachtungszeit von 52 Monaten zu keiner Abnahme der durch die Herzinsuffizienz bedingten Mortalität gegenüber der Placebogruppe, aber die Zahl der dekompressionsbedingten Krankenhauseinweisungen und die damit einhergehende Verschlechterung des Gesamtzustandes konnte herabgesetzt werden. Durch die Glykoside verbesserte sich also die Lebensqualität, nicht aber die Lebenserwartung (The Digitalis Investigation Group 1997, Gheorghiade und Pitt 1997, Haustein 1998). Derzeit noch nicht sicher geklärt ist, inwieweit die günstigen Effekte der Digitalistherapie auch bei gleichzeitiger Gabe von β -Adrenozeptor-Blockern, deren Stellenwert in der Therapie der Herzinsuffizienz (NYHA 2 - 4) fest etabliert ist, erhalten bleiben. Auch liegen noch keine größeren randomisierten Studien zum Vergleich einer Herzglykosid- und β -Blocker-Monotherapie vor (Hoppe und Erdmann 2001).

In allen genannten Studien wurde Digoxin als Vertreter der Digitalisglykoside verabreicht. Es ist aber wichtig zu sagen, dass die erhaltenen Resultate - bezogen auf den Stellenwert in der Herzinsuffizienztherapie - auch auf Digitoxin zu übertragen sind, da sich die Substanzen zwar bezüglich ihrer Pharmakokinetik, nicht aber in ihrer Pharmakodynamik und damit Wirkung auf den Patienten unterscheiden (Bruns und Reil 1999, Hoppe und Erdmann 2001, Haustein 1996, Haasis 1982, Belz et al. 1978, Schwiegk 1960).

Nach oben genannten Studien und der Durchführung einer Vielzahl weiterer Untersuchungen gelten heute folgende Indikationen für Digitalisglykoside und somit auch für Digitoxin als sicher anerkannt:

- symptomatische Herzinsuffizienz (vor allem NYHA 3 und 4) mit Sinusrhythmus und linksventrikulärer Dysfunktion bei persistierenden Symptomen unter ACE-Hemmer- und Diuretika Therapie (bei Patienten mit Absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern auch schon ab NYHA 2)
- Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern / Vorhofflattern,
- paroxymale supraventrikuläre Tachyarrhythmien,
- primäre (idiopathische) dilatative Kardiomyopathien sowie bestimmte Formen der sekundären (ätiologisch definierten) dilatativen Kardiomyopathien
- Hypertrophe nichtobstruktive Kardiomyopathie mit tachykardem Vorhofflimmern (Hoppe und Erdmann 2001, Kuhn und Gietzen 1999, Eschenhagen und Scholz 2001, Weil und Riegger 2002, Maisch et al. 2002).

1.2. Zielstellung

Bei der Auswertung aufgenommenener UAE-Fälle in den Pharmakovigilanzzentren fiel auf, dass Digitoxin häufig als verdächtigtes Medikament angeschuldigt wurde. So wurden in Jena in den ersten vier Jahren der Projektlaufzeit 77 der 567 festgestellten Fälle als durch Digitoxin verursacht angesehen. Die große Anzahl und die Schwere der UAE machten eine genauere Untersuchung aller Fälle sinnvoll und notwendig.

Die Aufgabe dieser retrospektiven Untersuchung bestand nun darin, alle betroffenen Patienten im Zentrum Jena zu erfassen, zu analysieren und mögliche Ursachen für das Auftreten der UAE herauszuarbeiten und zu bewerten. Dazu sollten einerseits die von einem unerwünschten Arzneimittelereignis betroffenen Patienten genau betrachtet werden. Andererseits sollten sie einer Vergleichsgruppe, die eine große Digitoxin einnehmende Population repräsentierte, gegenübergestellt werden, um vorhandene Unterschiede deutlich zu machen. Ein weiteres Ziel der Arbeit war es, mit Hilfe dieses gewonnenen Wissens, Vorschläge und Empfehlungen zu erarbeiten, um in Zukunft die Zahl der UAE unter Digitoxingebrauch zu verringern und somit die Therapie mit diesem Medikament sicherer zu gestalten.

Im Focus der Analyse stand ausschließlich das Digitoxin als Vertreter der Herzglykoside, da für das in den neuen Bundesländern traditionell deutlich weniger genutzte Digoxin sowie die Digoxin-Derivate nur zwei Fälle von UAE festgestellt wurden.

2. Methodik

2.1. Projektaufbau und UAE-Erkennung

Am Forschungsvorhaben „Arzneimittelrisikoerfassung“ waren bzw. sind die internistischen Kliniken der Städte Dresden, Rostock, Greifswald, Jena und Weimar als Pharmakovigilanzzentren beteiligt. Alle stationären Aufnahmen dieser Kliniken wurden so vollständig wie möglich auf Patienten hin überprüft, bei denen eine UAE den Grund der Aufnahme darstellte. Dafür verantwortlich waren Mitarbeiter eines jeweils zugehörigen Instituts für Klinische Pharmakologie. Teilnehmende Abteilungen des Sophien- und Hufelandklinikums in Weimar, das als Lehrkrankenhaus der FSU-Jena fungiert, wurden auch auf Grund der räumlichen Nähe von den Klinischen Pharmakologen in Jena mitbetreut. Die Gesamtleitung des Projektes erfolgte anfangs vollständig durch das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Universität München. Seit April 2000 wurde das Philipp Klee-Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Witten-Herdecke darin mit einbezogen. Ihm wurde vor allen Dingen die Qualitätssicherung und die pharmakologisch klinische Betreuung der erhobenen Daten übertragen.

Teilnehmende Institute

Projektleitung :

- Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München
- Philipp Klee-Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Witten-Herdecke in Wuppertal

beteiligte UAE-Erfassungszentren:

- Institut für Klinische Pharmakologie der Technischen Universität Dresden
(von November 1996 bis Oktober 1999)
- Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Rostock (seit November 1996)
- Institut für Klinische Pharmakologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena
(seit November 1996)
- Institut für Klinische Pharmakologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
(seit Oktober 1999)
- Sophien- und Hufelandklinikum Weimar gGmbH, Lehrkrankenhaus der FSU Jena
(seit Oktober 1999)

In Jena erfolgte die Erfassung der UAE-Verdachtsfälle vor allem über die Befragung der auf den Stationen tätigen Ärzte. Diese wurden vor Beginn über die Durchführung und die Ziele des Projektes informiert und auch neu hinzukommende Kollegen darin fortlaufend mit einbezogen. Ein- und Ausschlusskriterien wurden ihnen dargestellt und der Ablauf der Meldung betroffener Patienten erläutert. Ausschlusskriterien waren:

- UAE, die durch eine zytostatische Therapie bei onkologischen Patienten auftraten
- schwere kutane Nebenwirkungen (werden über das Dokumentationszentrum für schwere Hautkrankheiten an der Universität Freiburg erfasst)
- Suizide, bei denen nicht ein Medikament als entscheidend begünstigender Faktor für das Ereignis verantwortlich gemacht werden konnte
- UAE des Blutes sowie der Blutprodukte (gehören zum Arbeitsbereich des Paul-Ehrlich-Instituts)

Das Ziel dieser Schulungen war die Sensibilisierung der Ärzte für das Erkennen von Symptomen, die während der Aufnahme von Patienten in das Krankenhaus vorhanden waren und mit einer möglichen UAE in Zusammenhang stehen könnten.

Sehr hilfreich bei der Erkennung von UAE sind auch Listen mit so genannten Triggerkriterien, die der Terminologie des CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) entsprechen und an alle teilnehmenden Stationen vergeben wurden. Es handelt sich hierbei um Verdachtsdiagnosen, die beim Auftreten bestimmter Symptomkomplexe (Trigger) anzunehmen sind (Anlage 1). Mit der CIOMS-Terminologie wurde ein getestetes, einheitliches Prozedere entwickelt, das der standardisierten sowie international gültigen Erkennung, Dokumentation und Reportage von UAE dient (CIOMS 1992). Sie wird in regelmäßigen Sitzungen des Councils an den Stand der Wissenschaft angepasst.

Die Erfassung der UAE-verdächtigen Patienten erfolgte über die Mitarbeiter des zugehörigen Institutes für Klinische Pharmakologie. Sie befragten regelmäßig die Ärzte der internistischen Stationen nach Aufnahmen entsprechender Patienten. Waren Verdachtsfälle vorhanden, wurden die Akten der Patienten evaluiert, möglichst direkt im Gespräch mit dem Patienten noch einmal eine detaillierte Krankheits- und Medikamentenanamnese erhoben und deren weiterer Krankenhausaufenthalt beobachtet und dokumentiert. Alle diese UAE wurden nach dem System-Organ Class Schema der Adverse Reaction Terminology des WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring codiert und einem betroffenen Organsystem zugeordnet (Anlage 2). Die gesammelten Daten wurden in vorgefertigte Formulare eingetragen und später in EDV-Systeme überführt, wobei eine für dieses Projekt

entwickelte Software, die standardisierte Eingabemasken enthielt, eine Datenerfassung von einheitlicher Qualität in allen Zentren ermöglichte.

2.2. Datenübertragung

Die Datenübertragung erfolgte via Intranet, an das die einzelnen Pharmakovigilanzzentren, das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Universität München sowie das Philipp Klee-Institut in Wuppertal angeschlossen waren. Um dem Datenschutz zu entsprechen, wird beim Versand und bei der Bearbeitung jeder UAE-Fall anonymisiert und durch eine Zahl codiert. Nur in den einzelnen Zentren war es so im Bedarfsfalle möglich, über diesen Code die erhobenen Daten wieder einem Patientennamen zuordnen. Der Zugang zu allen Datenbankrechnern war durch ein Passwort geschützt, nur autorisierte Rufnummern konnten als Anrufer angenommen oder angewählt und ausschließlich verschlüsselte Daten übertragen werden. Alle übertragenen Daten entsprachen dabei den im Rahmen des EuroSCaPE-Projektes (**E**uropean **S**ingle **C**ase in **P**armacovigilance **E**xchange) entwickelten MEDADR (**M**edical **A**dverse **D**rug **R**eaction message) Spezifikationen. Die eingefügte Abbildung verdeutlicht das Zusammenspiel für die zur Zeit im Projekt tätigen Pharmacovigilanzzentren.

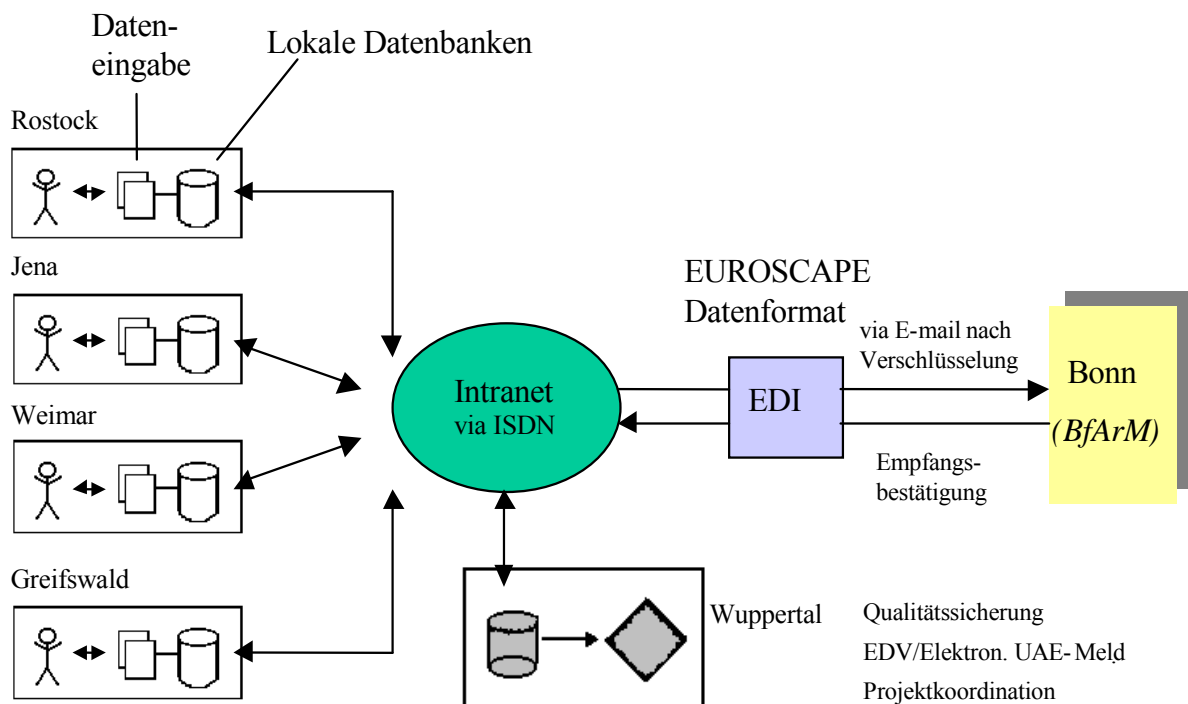


Abb. 1 System der Datenübertragung

Alle - wie oben erläutert - im Krankenhaus aufgenommenen und in das EDV-System übertragenen Informationen wurden zur Qualitätskontrolle nach München und seit dem Jahre 2000 an die Mitarbeiter in Wuppertal versandt. Nach der dortigen Überprüfung der Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität erfolgte die Meldung an das BfArM. Eine detaillierte Beschreibung der Datenerhebung, -übermittlung und -beurteilung findet sich in der Dissertationsarbeit von Kuschel (2002).

2.3. Qualitätssicherung

Um zu gewährleisten, dass alle letztendlich erhaltenen Daten eine hohe Qualität aufweisen, durchliefen sie mehrere Schritte der Kontrolle. Alle Informationen über gemeldete Patienten mit Verdacht auf eine UAE wurden - wie oben beschrieben - von Mitarbeitern der Klinischen Pharmakologie erfasst. Im Rahmen der primären Kausalitätsanalyse wurden die jeweils eingenommenen Medikamente auf ihre möglichen Wirkungen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit gleichzeitig eingenommenen Medikamenten hin überprüft und mit den bei Patienten aufgetretenen Wirkungen verglichen. Hilfe leisteten dabei Datenbanken wie Drugdex und ReproRisk, die Fachinformationen der Hersteller, die Rote Liste, die Gelbe Liste, der IfAp INDEX sowie Fachliteratur für Pharmakologie und Toxikologie. Bei den neu aufgetretenen, bislang unbekannten UAE, die chronologisch und / oder symptomatisch mit der Einnahme eines Medikamentes eng korrelierten, wurden ebenfalls die Verdachtsfälle weitergeleitet.

Zur weiteren Beurteilung des Kausalzusammenhanges zwischen aufgetretener Nebenwirkung und den zu dieser Zeit eingenommenen Medikamenten (sekundäre Kausalitätsanalyse) wurde der Entscheidungsalgorithmus von Bégaud et al. aus dem Jahre 1985 angewandt (Anlage 3). Dabei handelt es sich um ein formalisiertes Verfahren zur schrittweisen Aufarbeitung der Angaben über ein unerwünschtes Ereignis. Man erhält eine Beurteilung, in der der Zusammenhang eines Medikamentes mit einem unerwünschten Ereignis als (I0) ausgeschlossen, (I1) zweifelhaft, (I2) möglich, (I3) wahrscheinlich oder (I4) sehr wahrscheinlich eingeschätzt wird. Jedes Medikament, das der Patient vor Beginn des Ereignisses einnahm, wurde diesbezüglich unabhängig beurteilt. So konnten unter gewissen Umständen mit dieser Methode auch mehrere, gleichzeitig eingenommene Medikamente als sehr wahrscheinlich mit der UAE in Zusammenhang stehend bewertet werden.

2.4. Vermeidbarkeit und Klassifikationen der UAE

2.4.1. Vermeidbarkeit der UAE

Im Rahmen der Analyse von UAE wurden die aufgetretenen Fälle auf ihre Vermeidbarkeit hin untersucht. Dies geschah mit Hilfe eines speziellen Fragebogens, der aus einer umfangreichen Literatursuche zu diesem Thema resultierte. Insbesondere wurden dabei die Ergebnisse der Arbeiten von Hallas et al. (1992), Hartwig et al. (1992) und Pearson et al. (1994) berücksichtigt. Bei der Bearbeitung jedes einzelnen UAE-Falles wurde dieser Bogen vom Mitarbeiter des Institutes für Klinische Pharmakologie einheitlich mit beantwortet. Er bestand aus folgenden Fragen:

1. Wurde die UAE durch ein Medikament verursacht, dessen Einnahme unnötig war?
2. Wurde die UAE durch Medikamenteneinnahme zu einem Zeitpunkt verursacht, als die Einnahme bereits nicht mehr notwendig war?
3. War das Medikament, das die UAE verursacht hat, nicht an Alter, Gewicht, Organfunktion sowie Art und Schwere der Erkrankung des Patienten angepasst?
4. War das verdächtige Medikament eindeutig ungeeignet oder kontraindiziert?
5. Waren Dosierung, Applikationsweg, Häufigkeit der Applikation des verdächtigten Medikamentes eindeutig ungeeignet für Alter, Gewicht sowie Art und Schwere der Erkrankung der Patienten?
6. Wurde eine notwendige Dosisanpassung renal eliminierter Substanzen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht durchgeführt?
7. Wurden notwendige und geeignete Kontrolluntersuchungen nicht durchgeführt bzw. deren Ergebnisse nicht zur Kenntnis genommen?
8. Hatte der Patient eine bekannte Allergie bzw. bereits früher eine UAE auf das gleiche Medikament?
9. War eine bekannte und in der Fachinformation aufgeführte Medikamenteninteraktion an der UAE beteiligt?
10. Wurde das verdächtige Medikament anders als vom Arzt verordnet angewendet?
11. Wurde die UAE durch ein Medikament verursacht, das nicht aktuell vom Arzt verordnet ist?
12. Wurden notwendige und allgemein akzeptierte Präventionsmaßnahmen nicht durchgeführt?

Wurde auch nur eine der Fragen mit „Ja“ beantwortet, war die UAE als vermeidbar anzusehen.

2.4.2. Klassifikation der UAE

Unerwünschte Arzneimittelereignisse lassen sich nach unterschiedlichen Kriterien einteilen. Von klinischem Interesse sind aber vor allem die Klassifikation nach der Schwere der UAE, dem ursächlichen Zusammenhang zwischen Medikament und Wirkung sowie der pharmakologischen Reaktion.

Die Einteilung der **Schwere** ist nach Hartwig et al. (1992) in 7 verschiedene Grade möglich:

1. Es ist ein UAE aufgetreten, aber es war keine Veränderung der Behandlung mit dem verdächtigten Medikament notwendig.
2. Jede UAE, die eine Unterbrechung, einen Abbruch oder eine anderweitige Behandlungsänderung mit dem verdächtigten Medikament notwendig macht, bei der aber kein Antidot und keine andere spezifische Behandlung nötig ist und der Krankenhausaufenthalt nicht verlängert wird.
3. Jede UAE, die eine Unterbrechung, einen Abbruch oder eine anderweitige Behandlungsänderung mit dem verdächtigten Medikament notwendig macht und / oder ein Antidot oder andere spezifische Behandlung nötig wird. Keine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes.
4. (A) Jede UAE des Levels 3, die den Krankenhausaufenthalt um mindestens 1 Tag verlängert oder (B) Grund der Krankenhausaufnahme ist.
5. Jede UAE des Levels 4, die Intensivpflege notwendig macht.
6. Jede UAE, die zu einer dauerhaften Schädigung des Patienten führt.
7. Jede UAE, die direkt oder indirekt zum Tode des Patienten führte.

Zur Unterteilung der **pharmakologischen Reaktion** ist die Klassifikation nach Rawlins und Thompson (1991) gebräuchlich. Demnach gibt es zwei Gruppen:

Typ A (gesteigert): Diese Reaktionen sind das Resultat einer quantitativ abnormalen, andererseits aber qualitativ normalen pharmakologischen Wirkung eines Medikamentes, das in üblichen therapeutischen Dosen gegeben wurde. Auf Grund der bekannten Pharmakologie des Medikamentes sind sie größtenteils vorhersagbar. Sie sind gewöhnlich dosisabhängig und obwohl ihre Inzidenz und Morbidität in der Bevölkerung oftmals hoch ist, ist ihre Mortalität allgemein gering.

Typ B (bizarrr): Diese Reaktionen sind vollständig abweichende Effekte, die nicht aus den bekannten pharmakologischen Wirkungen eines Medikamentes erwartet werden können, das in üblichen therapeutischen Dosen einem Patienten gegeben wurde und dessen Körper das Medikament hinsichtlich Pharmakodynamik und Pharmakokinetik auf normaler Weise behandelt. Sie sind gewöhnlich nicht vorhersagbar. Obwohl ihre Inzidenz und Morbidität meist gering sind, kann ihre Mortalität hoch sein.

2.5. Datenerfassung

Als erstes wurden die Daten der gesuchten UAE-Fälle unter Digitoxinbehandlung herausgefiltert und damit eine eigene Datenbank erstellt. Weiter mussten im Einzelfall aus den Akten betroffener Patienten, in die wir mit Erlaubnis der Klinikleitung Einsicht erhielten, zusätzliche Informationen herausgesucht werden. Für jeden Patienten wurden neben grundlegenden demographischen Daten vor allem Angaben bezüglich der Faktoren erhoben, die einen Einfluss auf die Digitalisempfindlichkeit haben können, wie z. B. bestimmte Elektrolytwerte, die Leberenzyme als Marker der Organfunktion und die Höhe des Serumkreatinins als Zeichen stärkerer Nierenschädigungen. Parameter wie die Schilddrüsenhormone, die Kreatininclearance und der Magnesiumspiegel, die im Krankenhaus nicht routinemäßig bestimmt werden und so nur relativ selten in den Akten der Patienten zu finden sind, wurden außer Acht gelassen, da auf Grund der Unvollständigkeit der Daten keine schlüssigen Ergebnisse zu erwarten gewesen wären.

Mit Hilfe statistischer Programme, wie dem SPSS und Microsoft Excel, wurden die gesammelten Informationen analysiert und dargestellt. Zur Berechnung statistischer Signifikanzen wurden der Mann-Whitney-Test sowie der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Um Unterschiede dieser Patientenpopulation gegenüber der Digitoxin einnehmenden Durchschnittspopulation zu erkennen, war es notwendig, eine dementsprechende Vergleichsgruppe zu gewinnen. Diese sollte aus einem umfangreichen Kollektiv von Patienten bestehen, wobei jeder Einzelne eine Digitoxintherapie enthielt, aber keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgetreten waren. Weiterhin war es Voraussetzung, dass die in der UAE-Gruppe untersuchten Informationen auch für die Vergleichsgruppe verfügbar sein mussten.

Mit Hilfe des Labordatensystem (LDS) des Instituts für Klinischen Chemie der Medizinischen Fakultät Jena, über das man Zugriff auf alle in der KIM bestimmten Laborwerte erhält, ließen wir die Patienten heraussuchen, bei denen zwischen August 1999 und Dezember 2000 eine Digitoxinspiegelbestimmung in der Klinik erfolgte, in der Annahme, dass der Großteil dieser Patienten auch Digitoxin als Medikament einnahm. Alle in dieser Zeit behandelten Patienten mit UAE unter Digitoxingebrauch, die der Computer auf Grund des Suchkriteriums auch mit erfasste, wurden heraussortiert. Wir erhielten ein 1.684 Personen umfassendes Kollektiv als Vergleichsgruppe, deren einzige Gemeinsamkeiten in der Behandlung in der KIM und der dortigen Digitoxinspiegelbestimmung bestand. Es waren Werte von Patienten fast aller Stationen der KIM enthalten. Für diese 1.684 Personen wurden dann die zur UAE–Population vergleichbaren Informationen erhoben. Dies erfolgte wiederum durch die Analyse der Akten betroffener Patienten sowie über das LDS. Die Daten der Vergleichsgruppe wurden in analoger Weise zur UAE-Gruppe ausgewertet und letztendlich beide einander gegenübergestellt.

3. Ergebnisse

Bis zum 31. Dezember 2000 wurden in Jena im Rahmen des Forschungsprojektes „Arzneimittelerisikoerfassung“ 567 Fälle von unerwünschten Arzneimittelereignissen erfasst und bearbeitet. Von diesen Fällen wiederum wurde bei 77 Patienten Digitoxin als das Ereignis auslösende Medikament angesehen, was 13,58 % der gesamten UAE-Patientenzahl ausmacht. Es waren also während des Untersuchungszeitraumes von 4 Jahren im Durchschnitt jährlich 19 bis 20 Menschen vom Auftreten dieser teilweise lebensbedrohlichen Wirkungen unter Digitoxingebrauch betroffen.

3.1. Demographische Werte

3.1.1. Geschlecht

Bei den 77 Patienten mit unerwünschten Digitoxinwirkungen handelte es sich um 17 Männer (22,08 %) und 60 Frauen (77,92 %), so dass Frauen ca. 3,5-mal so häufig wie Männer betroffen waren. Das Geschlechterverhältnis in der Vergleichsgruppe war mit 744 männlichen (44,18 %) und 940 weiblichen (55,82 %) Patienten signifikant geringer in Richtung der Frauen verschoben ($p < 0,001$). Die Abb. 2 und 3 verdeutlichen das.

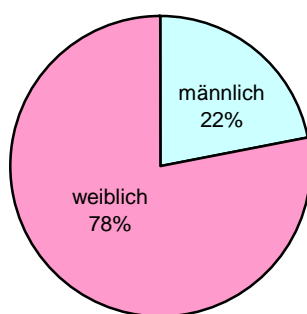


Abb. 2 Geschlechterverteilung der
UAE – Gruppe

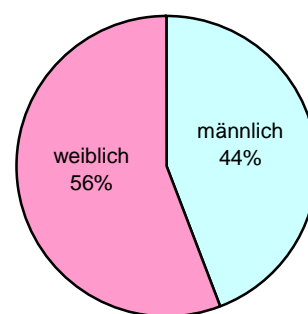


Abb. 3 Geschlechterverteilung der
Vergleichsgruppe

3.1.2. Alter

Bei der Untersuchung des Alters stellten wir fest, dass Digitoxin-UAE-Fälle vor allem bei Menschen zwischen dem 70. und 90. Lebensjahr auftraten. Auch wenn Digitoxin hauptsächlich Menschen im höheren Lebensalter verschrieben wird, stellten diese Patienten doch eine Population im besonders fortgeschrittenen Alter dar. Im Durchschnitt hatten sie ein Alter von $81,09 \pm 6,75$ Jahren. Der Median lag bei 83 Jahren. Die 60 betroffenen Frauen waren mit einem mittleren Alter von $81,47 \pm 6,23$ Jahren etwas älter als die 17 Männer mit $79,76 \pm 8,41$ Jahren.

Die gesamte Vergleichsgruppe dagegen hatte mit $72,72 \pm 11,54$ Jahren ein signifikant jüngeres Durchschnittsalter ($p < 0,001$). Auch hier waren die weiblichen Patienten mit $75,50 \pm 10,57$ Jahren älter als die männlichen mit $69,22 \pm 11,77$ Jahren (Gegenüberstellung der Altersverteilung von UAE-Gruppe und Vergleichsgruppe siehe Abb. 4).

Das durchschnittliche Alter aller Patienten der KIM im Jahr 2000 betrug 59,45 Jahre.

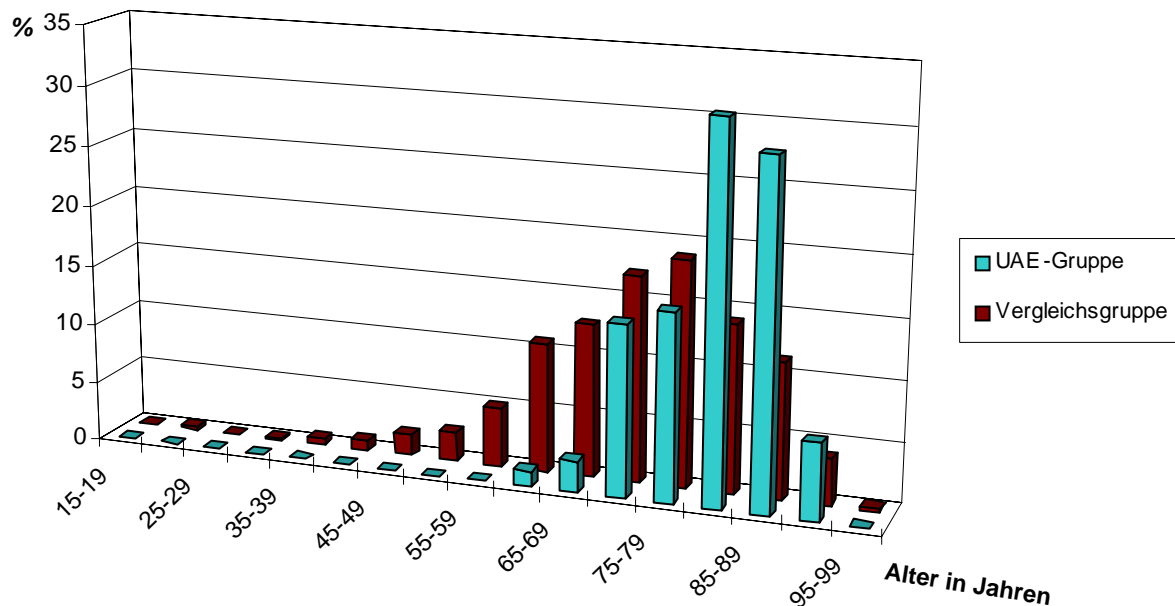


Abb. 4 Altersverteilung der UAE- und der Vergleichsgruppe in %

3.1.3. BMI

Da einige pharmakologisch interessante Variablen in engem Zusammenhang mit dem BMI stehen, war es von Interesse, ob bei den Patienten eine gewisse Körperstatur vorherrschend war. Da das Gewicht und die Größe für sich allein keine schlüssige Aussage darüber liefern können, ist hierfür im wissenschaftlichen Gebrauch der Body-Mass-Index, in den diese beiden Variablen einfließen, eine häufig genutzte Maßzahl. Für Menschen über 64 Jahre sollte er im Bereich zwischen 24 - 29 liegen.

In der UAE-Gruppe fanden wir einen durchschnittlichen BMI von $23,01 \pm 3,88$ bei einem Median von 22,22. Die Werte der Frauen lagen mit $22,71 \pm 3,94$ noch niedriger als die der Männer mit $23,96 \pm 3,62$. Absolut hatten dabei 43 Patienten (55,84 % / 8 = m; 35 = w) einen BMI zwischen 16 und 23, weitere 25 Patienten (32,47 % / 8 = m; 17 = w) lagen im Normbereich von 24 bis 29 und nur 3 Personen (3,90 % / 1 = m; 2 = w) waren übergewichtig. Bei 6 Patienten (7,79 %) konnte der BMI nicht ermittelt werden, da die Größe, das Gewicht oder beides nicht mehr zu erheben waren. In der Vergleichsgruppe dagegen lagen die Werte mit einem durchschnittlichen BMI von $25,84 \pm 4,71$ signifikant höher ($p < 0,001$). Die weiblichen Patienten lagen mit $25,69 \pm 4,98$ auch hier wiederum niedriger als die männlichen mit $26,02 \pm 4,38$.

3.2. Symptome der unerwünschten Arzneimittelereignisse

Alle Symptome, die auftraten, waren qualitativ nicht anders, als auch in der Fachliteratur beschrieben. Bei 26 Patienten (33,77 %) traten ausschließlich kardiale und bei 14 Patienten (18,18 %) ausschließlich extrakardiale Symptome als Ausdruck der Digitoxinintoxikation auf. In 48 % der Fälle (37 Patienten) waren gleichzeitig Herzrhythmusstörungen und Anzeichen der Beeinflussung anderer Organsysteme festzustellen. Absolut wurde bei 22 Patienten (28,57 %) ein AV-Block ersten bis dritten Grades, bei 37 Patienten (48,05 %) Bradykardien und Bradyarrhythmien (mit 30 - 50 Schläge/min) und bei 22 Patienten Herzrhythmusstörungen unterschiedlicher Art wie z. B. ventrikuläre Extrasystolen oder Blockierungen der Tawara-Schenkel elektrokardiographisch festgestellt. Weiterhin waren Synkopen bei 21 der 77 Patienten (27,27 %), Schwindelgefühl (14 Patienten / 18,18 %), Übelkeit und Zustände wiederholten starken Erbrechens (17 Patienten / 22,08 %) - mit z. T. erheblich exsikkierten Patienten - als durch Digitoxin verursacht anzusehen. In einem Fall erfolgte die Krankenhaus-

aufnahme unter anderem auch infolge aufgetretener Farbschstörungen (Häufigkeit der UAE siehe Abb. 5).

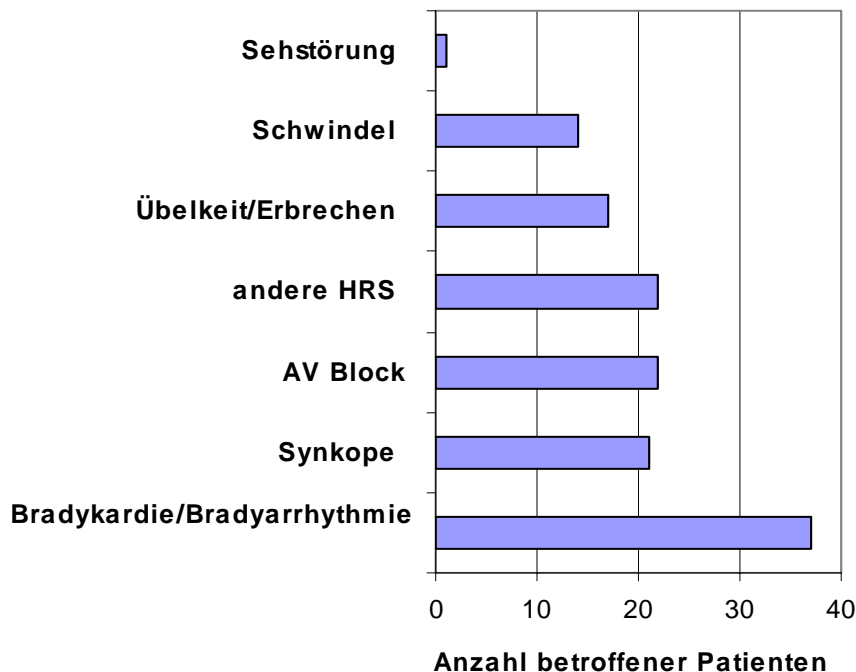


Abb. 5 Häufigkeiten der UAE

3.3. Digitalisspiegel

Bei der Aufnahme in das Krankenhaus waren Serum-Digitoxinkonzentrationen von 14,08 ng/ml bis zu einem Extremwert von 103,6 ng/ml gemessen worden. Dabei lag der Durchschnittswert aller 77 Patienten bei $36,96 \pm 15,00$ ng/ml und der Median bei 35,75 ng/ml. Bei 77,92 % (60 Patienten) war ein Digitoxinspiegel über der Obergrenze des therapeutischen Bereiches von 25,00 ng/ml zu finden und noch 70,13 % (54 Patienten) wiesen einen Wert über 30,00 ng/ml auf. Zur genauen Verteilung der Konzentrationen siehe Abb. 6. In der Vergleichsgruppe fand sich demgegenüber eine durchschnittliche Serum-Digitoxinkonzentrationen von $15,45 \pm 8,54$ ng/ml, bei einem Median von 15,14 ng/ml. Fast 70 % der Patienten dieser Gruppe hatten einen Digitoxinspiegel innerhalb des therapeutischen Bereiches, 20 % subtherapeutische Werte und bei ca. 12 % waren - meist nur leicht - erhöhte Konzentrationen gemessen wurden (Abb. 7). Die Digitoxin-Serumkonzentrationen der Patienten mit UAE waren somit signifikant höher als die der Vergleichsgruppe ($p < 0,001$).

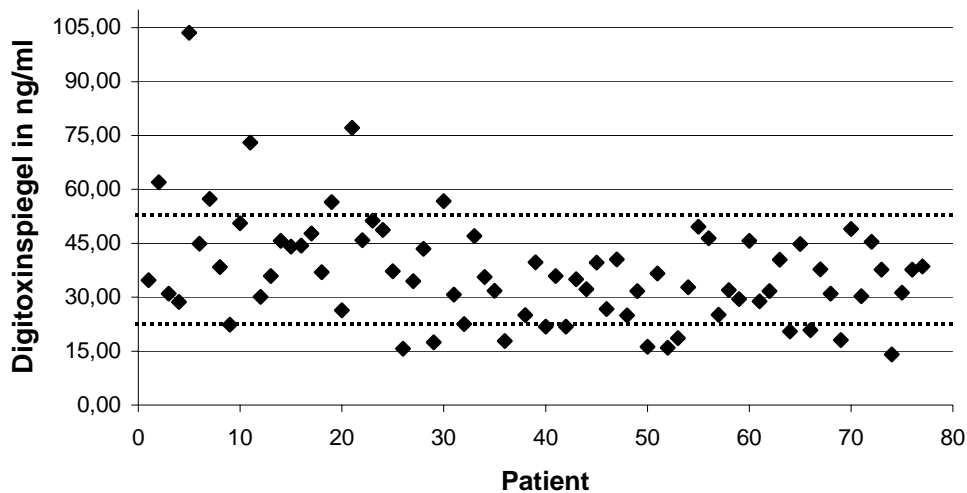


Abb. 6 Digitoxinspiegel der UAE-Gruppe mit Standardabweichung

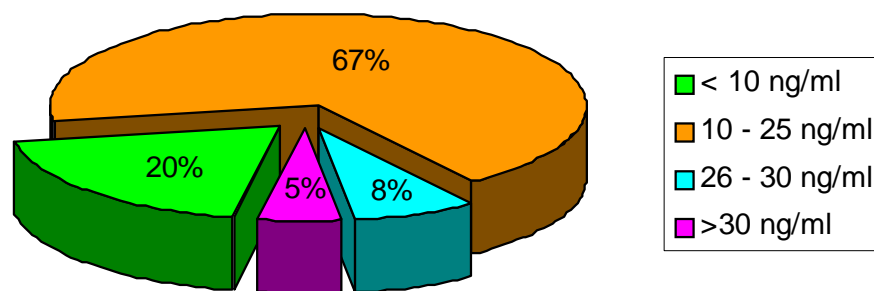


Abb. 7 Verteilung des Digitoxinspiegels in der Vergleichsgruppe

3.4. Elektrolyte

Die Erhebung wichtiger Blutparameter, die Einfluss auf die Digitalissensibilität nehmen können, ergaben folgende Resultate:

Der Kaliumspiegel, der mit einem Normalwert von 3,6 bis 5,1 mmol/l angegeben wird, war bei 6 Patienten (7,79 %) unserer Gruppe während der Aufnahme in das Krankenhaus vermindert. Nur 2 Patienten (2,60 %) hatten eine stärkere Absenkung auf Werte kleiner 3,0 mmol/l. 51 Patienten (66,23 %) dagegen befanden sich innerhalb der Norm und 20 (25,97 %) darüber, bis hin zu einem Spitzenwerte von 7,5 mmol/l.

Bei der Betrachtung des Kalziumspiegels, der zwischen 2,1 – 2,55 mmol/l liegen sollte, fanden wir in 5,19 % (4 Patienten) eine Erhöhung zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme. 7 Patienten (9,09 %) hatten demgegenüber eine verminderte Konzentration, 64 (83,12 %) lagen im Normbereich. Bei 2 Patienten (2,60 %) konnten retrospektiv keine Kalziumspiegel mehr erhoben werden.

Von den 1.684 Patienten der Vergleichsgruppe wiesen 181 (10,75 %) eine Hypokaliämie, 164 (9,74 %) eine Hyperkaliämie auf und bei 61 Patienten (3,62 %) wurde ein erhöhter Kalziumspiegel festgestellt. Nur die Veränderungen des Kaliumspiegels in der UAE-Gruppe erwiesen sich als signifikant gegenüber denen der Vergleichsgruppe ($p < 0,001$).

3.5. Funktionsparameter von Leber und Nieren

Um festzustellen, ob aktive Krankheitsprozesse der Leber während der Krankenhausaufnahme vorlagen, wurden wichtige Enzyme wie ASAT, ALAT, γ -GT erfasst. Das für eine noch differenziertere Betrachtung notwendige GLDH konnte jedoch auf Grund der lückenhaften Datenlage nicht mit in die Auswertung einbezogen werden.

Es wurden hierbei mit durchschnittlich $0,22 \pm 0,12 \mu\text{mol/l x s}$ bei der ASAT und $0,23 \pm 0,15 \mu\text{mol/l x s}$ bei der ALAT überwiegend normale Werte registriert. In 13 bzw. 14 Fällen waren sie, meist nur dezent, erhöht. Kombinierte Erhöhungen von ASAT, ALAT und γ -GT konnten bei insgesamt 7 Patienten festgestellt werden.

Um einen groben Anhalt für die Funktion der Niere zu erhalten, wurden die Kreatininwerte aller betroffenen Patienten erhoben. Es zeigte sich eine Erhöhung bei 39 Patienten (50,65 %) bis auf einen Maximalwert von $413 \mu\text{mol/l}$. Alle übrigen Patienten lagen im Normbereich. Durchschnittlich betrug der Kreatininwert $126,43 \pm 81,53 \mu\text{mol/l}$.

Nur bei gleichzeitiger Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion ist jedoch mit einer Kumulation von Digitoxin auf Grund einer eingeschränkten Elimination zu rechnen, da sich die Organe in ihrer Ausscheidung bezüglich des Medikamentes gegenseitig kompensieren können. Deshalb war es besonders von Interesse, bei wie vielen Patienten eine Funktionseinschränkung beider Organe auf Grund der Laborwerte zu vermuten gewesen wäre. Von den 7 Patienten, bei denen eine Erhöhung der analysierten Leberenzyme festgestellt wurde, hatten nur drei gleichzeitig einen Kreatininwert oberhalb der Norm. Jedoch war dieser bei allen drei Patienten deutlich auf Werte um $200 \mu\text{mol/l}$ erhöht.

Das gleichzeitige Auftreten von erhöhten Kreatininwerten und Leberfunktionsparametern fanden wir in der Vergleichsgruppe bei 47 Patienten. Diese Veränderungen waren aber meist nur sehr gering ausgeprägt. Ausschließlich 13 Patienten wiesen Erhöhungen der Funktionsparameter beider Organe in so deutlicher Weise auf, dass eine Einschränkung der Elimination von Digitoxin vermuten werden konnte.

3.6. Therapie der UAE

Bei 18 Patienten (23,4 %) genügte ausschließlich das Pausieren bzw. bei 26 Patienten (33,8 %) das Absetzen des Medikamentes ohne weitere Therapie, damit sich die Beschwerden innerhalb von Tagen deutlich besserten.

In ca. einem Drittel der Fälle (36,4 %) wurde zur schnelleren Elimination des Digitoxins und seiner Abbauprodukte zusätzlich das Anionenaustauscherharz Cholestyramin gegeben. Damit wird der enterohepatische Kreislauf, dem auch das Digitoxin unterliegt, unterbrochen, so dass die Wirksubstanz nicht erneut aufgenommen, sondern vermehrt ausgeschieden wird.

Bei 8 Patienten (10,4 %) war es auf Grund der Bradykardien mit z.T. unter 30 Schläge/Minute sogar notwendig, einen temporären Herzschrittmacher einzusetzen. Nur so konnte noch eine für das Überleben notwendige Herzaktion sichergestellt werden. Nach Senkung des Digitoxin-Serumspiegels und damit dem Nachlassen der Wirkung, konnte in allen Fällen der Herzschrittmacher bei ausreichend eigenständigem Herzrhythmus wieder entfernt werden. Die Darstellung der insgesamt angewandten Therapien ist der Abb. 8 zu entnehmen.

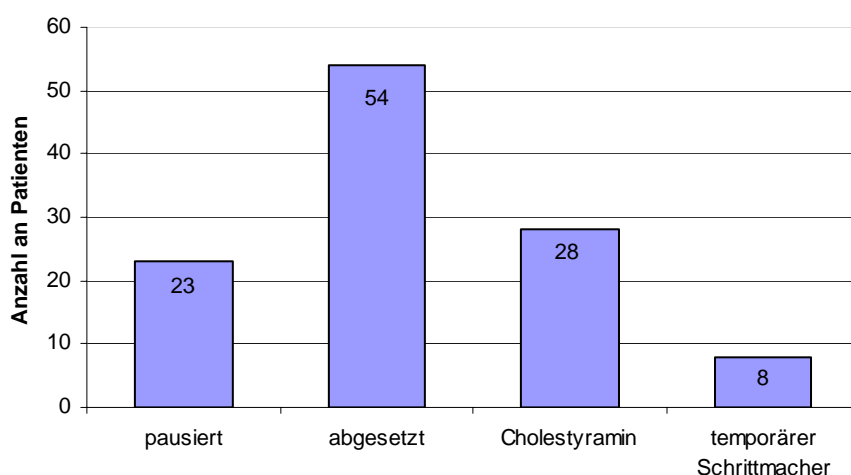


Abb. 8 Therapie der UAE

3.7. Vermeidbarkeit

Ein wichtiges Kriterium, das in Untersuchungen zu unerwünschten Arzneimittelereignissen häufig mit beurteilt wird, ist die Frage nach der Vermeidbarkeit der aufgetretenen Ereignisse. Innerhalb der von uns betrachteten Patientengruppe bestand die in Abb. 9 dargestellte Verteilung.

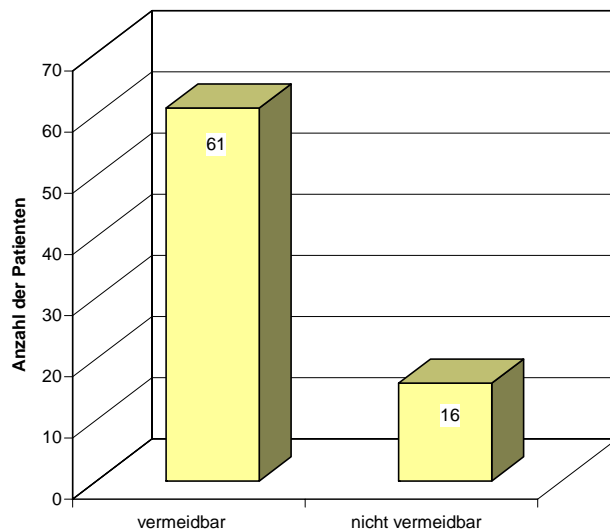


Abb. 9 Vermeidbarkeit des Auftretens der UAE

Es konnten demnach mit 79,22 % (61 Patienten) der größte Teil aller unerwünschten Arzneimittelereignisse unter Digitoxingebrauch als vermeidbar angesehen werden. Für eine derartige Einstufung ursächlich waren vor allen Dingen die zu meist unnötige Einnahme des Medikamentes sowie die in einigen wenigen Fällen ungeeignete Dosierung, bezogen auf das Alter und Gewicht des Patienten.

Bei den 16 Patienten (20,78 %), deren UAE als „nicht vermeidbar“ eingestuft wurde, war die Verordnung von Digitoxin bei gegebener Indikation notwendig und sie erhielten vor und auch nach der Behandlung des UAE in der Klinik das Medikament in einer Erhaltungsdosis von 0,07 mg/d.

3.8. Verweildauer

Im Durchschnitt konnten die Patienten mit UAE nach 16 Tagen ($15,65 \pm 9,13$ d) wieder aus der Klinik entlassen werden. Die Spanne lag hierbei zwischen 1 und 48 Tagen. Absolut mussten 22 Patienten bis zu 10 Tagen, 38 Patienten zwischen 11 und 20 Tagen, 11 Patienten zwischen 21 und 30 Tagen und 6 Patienten über 30 Tage im Krankenhaus verbringen (siehe Abb. 10).

Die Dauer des Aufenthaltes wird vor allem durch den langen Zeitraum des Absinkens des erhöhten Digitoxin-Serumspiegels auf Werte innerhalb des Normbereichs bestimmt, da die Halbwertszeit von Digitoxin 6 bis 8 Tage beträgt. Relativ kurze stationäre Aufenthalte hatten vor allem Patienten, bei denen die UAE schnell erkannt wurde und auch nur leichte Beschwerden, z. B. in Form rezidivierenden Erbrechens, vorhanden waren, die sich schnell besserten.

Notwendig werdende intensivtherapeutische Behandlungen und nicht vorhersehbare Komplikationen, wie Thrombosen, Lungen- oder Harnwegsentzündungen, waren wiederum Ursache für besonders lange Liegezeiten im Krankenhaus. Die durchschnittliche Verweildauer aller Patienten in der KIM betrug demgegenüber im Jahr 2000 nur 9,4 Tage.

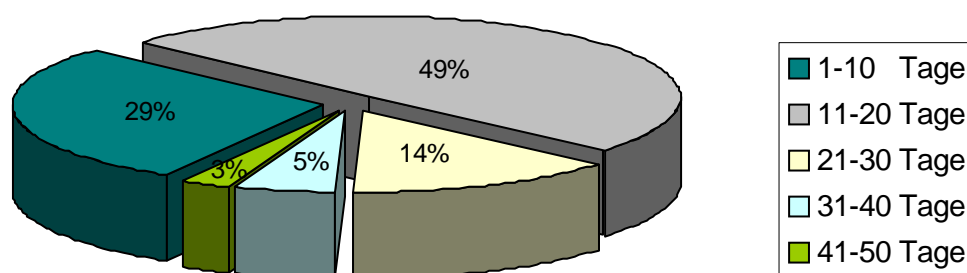


Abb. 10 Verteilung der Verweildauer der UAE-Patienten in %

3.9. Kosten des Krankenhausaufenthaltes

Von großem Interesse für das Gesundheitssystem sind natürlich auch die Kosten, die für die Behandlung von UAE aufgebracht werden müssen. Im Vordergrund steht hier der finanzielle Aufwand, der durch die stationäre Behandlung entsteht.

Bis auf wenige Ausnahmen lagen alle Patienten mit UAE unter Digitoxingebrauch auf den kardiologischen Stationen der KIM. Die Kosten für einen Aufenthalt im Krankenhaus setzen sich zum Zeitpunkt der Erhebung der Daten aus dem Abteilungspflegesatz und dem Basispflegesatz der jeweiligen Abteilung zusammen. Im Jahre 2000 war der Abteilungspflegesatz auf diesen Stationen auf einen Betrag von 529 DM (270,47 €) und 554 DM (283,26 €) pro Tag festgesetzt. Wir arbeiteten deshalb mit einem durchschnittlichen Wert von 542 DM (277,12 €). Der Basispflegesatz hatte in dieser Zeit eine Höhe von ca. 142 DM (72,60 €) täglich. Zusammen erhielt man bei einer Aufenthaltsdauer von durchschnittlich 16 Tagen eine Summe von ca. 10.944 DM (5.595,58 €) pro Patient. Bei 77 aufgetretenen UAE ergibt sich somit ein Betrag von ca. 843.000 DM (432.019 €), der für die Behandlung von UAE im Gebrauch von Digitoxin in der Zeit von Januar 1997 bis Dezember 2000 aufgebracht werden musste. Da bei insgesamt 61 Patienten die UAE als vermeidbar eingestuft wurde, können dementsprechend ca. 668.000 DM (341.330 €) als vermeidbare Kosten angesehen werden.

3.10. Klassifikation der UAE

Die Einteilung der Schwere der UAE erfolgte nach der Klassifikation von Hartwig et al. (1992). Da definitionsgemäß das Forschungsvorhaben „Arzneimittelrisikoerfassung“ ausschließlich UAE erfasst, die zur Aufnahme ins Krankenhaus führen, entsprachen jedoch alle aufgenommenen Fälle auf Grund der Einteilungskriterien mindestens dem Schweregrad 4. Von den 77 Patienten, die auf Grund einer UAE nach Gebrauch von Digitoxin in das Krankenhaus aufgenommen wurden, konnten 27 Patienten (35,06 %) dem Schweregrad 4 zugerechnet werden. 50 Patienten (64,94 %), bei denen eine mehrtägige Intensivpflege notwendig wurde, ordneten wir dem Schweregrad 5 zu. Für keinen der Patienten konnte gesichert nachgewiesen werden, dass die UAE Ursache einer bleibenden Schädigung war oder sogar zum Tode geführt hätte, was den Stufen 6 bzw. 7 nach Hartwig et al. (1992) entspräche.

Die Klassifikation von Rawlins und Thompson (1991) bewertet die pharmakologische Reaktion einer UAE. Obwohl heute die Entstehungsmechanismen von Digitalisintoxikationen noch nicht für alle Symptome vollständig geklärt sind, wird für die bei uns aufgetretenen UAE eine qualitativ normale, quantitativ jedoch abnormale Reaktion angenommen. Es handelt sich also um eine zu starke Wirkung oder eine Wirkung an unerwünschtem Ort. Dementsprechend gehören alle aufgenommenen, durch Digitoxin hervorgerufenen UAE am ehesten dem Typ A nach Rawlins und Thompson an.

3.11. Digitalismedikation bei Aufnahme und Entlassung

Ein wichtiger Punkt bei der Datenerhebung auf der Grundlage der Patientenakten war die Auswertung der Digitoxintherapie aller Patienten vor und nach Behandlung im Krankenhaus, um die Notwendigkeit der Gabe von Digitoxin zu bewerten. Bei der Aufnahme bekamen - bis auf 4 Patienten - die übliche Digitoxinerhaltungsdosis von einmal 0,07 mg täglich. Es wurden Präparate verschiedener Hersteller verschrieben, wobei jedoch ihre Wirkung als äquivalent anzusehen ist. Ein Patient bekam 0,05 mg/d, ein anderer 3-mal 0,07 mg/d, ein weiterer Patient 1 ½-mal 0,07 mg/d und ein Vierter 1-mal 0,07 mg/d, allerdings mit Wochen-endpausen. Es konnte keine Einnahme erhöhter Dosen im Rahmen einer Selbstmedikation eruiert werden. In Betrachtung der Medikation mit Digitoxin bei der Krankenhausentlassung, fanden wir, dass nur ein kleiner Teil (23 Patienten / 29,87 %) weiterhin das Medikament verschrieben bekam. Bei den übrigen entlassenen Patienten konnte das Medikament ohne nachteilige Folgen abgesetzt werden oder sie wurden auf andere Therapieschemata eingestellt. Von den insgesamt 1.684 Patienten der Vergleichsgruppe wurde das Medikament bei 152 Patienten (9,03 %) nach dem Krankenhausaufenthalt nicht mehr weiterverordnet.

4. Diskussion

4.1. Demographische Werte

4.1.1. Geschlecht

Bei Untersuchungen von Digitalisintoxikationen wurde immer wieder festgestellt, dass Frauen häufiger von einem derartigen unerwünschten Ereignis betroffen sind als Männer (Roever et al. 2000, Warren et al. 1994, Kernan et al. 1994, Boman 1983, Storstein et al. 1977, Beller et al. 1971). In unserer Patientengruppe hatten die Frauen mit 60 (78 %) aufgenommenen Patientinnen eine doch deutliche Dominanz gegenüber den Männern mit nur 17 (22 %) betroffenen Personen. In der Vergleichsgruppe dagegen war mit 55,82 % weiblichen und 44,18 % männlichen Patienten das Verhältnis deutlich ausgeglichener. Welche Ursachen könnten dieser besonderen Verteilung in der UAE-Gruppe zu Grunde liegen?

Hinsichtlich der Auftretenshäufigkeit der Herzinsuffizienz und der Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern, als häufigste Indikationen für die Verordnungen von Digitoxin, sind in der Literatur nahezu identische Inzidenzen bezogen auf das Geschlecht zu finden. Die Herzinsuffizienz tritt sogar geringfügig häufiger bei Männern auf (Bruns und Reil 1999). Die Ursache, warum regelmäßig Frauen häufiger von Digitoxinintoxikationen betroffen sind, ist demnach nicht in einer geschlechterspezifischen unterschiedlichen Inzidenz dieser Krankheiten zu suchen.

Andererseits ist es bekannt, dass beide Erkrankungen eine ansteigende Inzidenz, insbesondere ab ca. dem 60. Lebensjahr, aufweisen. Da betroffene Patienten unter Therapie noch Jahre mit der Krankheit leben können, ist so eine steigende Prävalenz der Herzinsuffizienz sowie der Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern in der Bevölkerung höheren Lebensalters zu finden (Bruns und Reil 1999, Trappe 1999).

Jedoch ist in der Gruppe der 80-Jährigen, wie sie unsere Patientenpopulation mit UAE im Durchschnitt darstellt, unter anderem auf Grund des zweiten Weltkrieges eine starke Verschiebung der Geschlechtsverteilung innerhalb der Bevölkerung zu Gunsten der Frauen vorhanden. Laut statistischem Bundesamt gab es im Jahr 2000 in Deutschland 353.212 Frauen im Alter zwischen 80 - 81 Jahren, denen aber nur 153.491 Männer gegenüberstanden. Es fehlt somit ein Großteil, vor allem der männlichen Bevölkerung, in der Altersgruppe, in der die Herzglykoside besonders häufig verordnet werden.

Somit ist sicherlich diese Ungleichmäßigkeit in der Alterspyramide als Hauptgrund für das unterschiedlich häufige Auftreten von Digitalisintoxikationen bei beiden Geschlechtern in unserer Untersuchung anzusehen.

Man muss aber sagen, dass eine tiefgreifendere Analyse der erhobenen Daten in Bezug auf diese Problematik nur möglich ist, wenn wichtige Vergleichszahlen, wie z. B. geschlechtsbezogene Verschreibungshäufigkeiten von Digitoxin für Deutschland, Thüringen oder den Großraum Jena, der das Einzugsgebiet der KIM-Jena darstellt, erhältlich wären.

Erste Datenerhebungen werden dazu mit Hilfe der Verordnungszahlen aus den Apothekenrechenzentren der einzelnen Regionen im Projekt der Erfassung unerwünschter Arzneimittelereignisse vorgenommen.

4.1.2. Alter

In der Gruppe von Patienten mit UAE stellten wir ein Durchschnittsalter von $81,09 \pm 6,75$ Jahren fest. Die Vergleichsgruppe war demgegenüber mit $72,72 \pm 11,54$ Jahren ca. 10 Jahre jünger.

Bei bisherigen medikamentenunspezifischen Untersuchungen zum Auftreten von UAE stellte sich heraus, dass sowohl auf stationärer, als auch ambulanter Ebene vor allem ältere Menschen betroffen sind (Schneeweis et al. 2002). Obwohl es noch nicht endgültig geklärt scheint, ob das Alter an sich ein unabhängiger Risikofaktor für das Entstehen von UAE darstellt, spielt es bei der Entstehung derartiger Reaktionen in vieler Hinsicht eine Rolle. Auf der einen Seite wird durch das gehäufte Auftreten von Krankheiten im Alter die Einnahme von Medikamenten erst notwendig. Auf der anderen Seite stellen die Polypragmasie sowie schwer zu beurteilende Veränderungen altersabhängiger pharmakologischer Variablen besondere Risikofaktoren für das Auftreten von UAE dar (Borchelt 1995). Ein besonderes Augenmerk ist dabei auf die Beeinflussungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zu richten. Sie können zum einen durch die Veränderungen der Resorption, der Verteilung sowie der Elimination von Medikamenten, zum anderen über eine Beeinflussung der Interaktion von Pharmakon und Rezeptor zu schwer vorhersehbaren Problemen führen (Turnheim 1998). Da bei älteren Menschen häufig das chronologische Alter in stärkerem Maße vom biologischen Alter abweicht als bei jüngeren Erwachsenen, ist hier im Bezug auf oben genannte Veränderungen zusätzlich noch mit größeren interindividuellen Variationen zu rechnen (Wilson und Hanson 1980).

Auch bei Digitoxin, das auf Grund der Indikationen zum Großteil Patienten über 60 Jahren verschrieben wird, unterliegt die Pharmakokinetik altersabhängigen Veränderungen.

Während die Resorption davon praktisch nicht betroffen ist, kann das Verteilungsvolumen und die Elimination der Substanz in beträchtlicher Weise beeinflusst werden. In welcher Form diese auf die Serumkonzentration des Digitoxins Einfluss nehmen und welche körperlichen Veränderungen dabei eine Rolle spielen, wird an den entsprechenden Stellen im Rahmen der Diskussion des BMI bzw. in der Diskussion aufgenommener Funktionsparameter von Leber und Nieren dargestellt.

In der Literatur sind bisher nur wenige Hinweise zu Veränderungen der Pharmakodynamik von Herzglykosiden im Alter veröffentlicht, so dass noch sehr wenig über Wirkung des Medikamentes im hohen Alter bekannt ist. Turnheim (1998) beschreibt dazu einen möglichen Anstieg der Sensitivität des Na-K-ATPase Systems. Zudem besitzt die Anzahl der Herzglykosidrezeptoren sowie die Affinität der Rezeptoren zum Herzglykosidmolekül neben einer außerordentlichen Variationsbreite eine gewisse Abhängigkeit vom Alter, jedoch sind krankheitsbedingte Veränderungen dabei wesentlich ausschlaggebender (Erdmann et al. 1985, Erdmann 1991). Es ist also auch hier von Patient zu Patient mit Unterschieden in der Wirkung zu rechnen, besonders wenn Vorerkrankungen wie z. B. eine koronare Herzerkrankung, vorhanden sind. Ob bei einem Teil unserer Patienten diese Variationen die Ursache der Digitoxinintoxikation darstellen, bleibt nur zu vermuten. Um eine genaue Aussage darüber treffen zu können, müssten tiefgreifendere pharmakodynamische Untersuchungen durchgeführt werden.

4.1.3. BMI

Im Zusammenhang mit der Digitoxintherapie muss berücksichtigt werden, dass die Hauptverteilungsräume der Glykoside nach ihrer Aufnahme in den Körper normalerweise der Skelettmuskel, das Myokard, die Nieren und die Leber sind (Belz 2001, Peters 1982). Absolut gesehen befindet sich mit ca. 65 % der Gesamtdosis die Hauptmenge des Digitoxins in der Skelettmuskulatur (Buechl 1988). Das Fettgewebe speichert Digitoxin nicht in nennenswertem Ausmaß (Larbig und Haasis 1978). Normale biologische Veränderungen beim alten Menschen bedingen häufig eine Abnahme der Skelettmuskelmasse um bis zu 40 %, was zu einer Verminderung des Verteilungsraumes und damit erhöhtem Serumspiegeln führen kann (Erdmann 1991). Aus diesem Grunde wird seit langem in Lehrbüchern der Klinischen

Pharmakologie als auch in den Fachinformationen Digitoxin produzierender Firmen eine Dosisreduktion ab ca. dem 60 Lebensjahr um bis zu 50 % empfohlen (Eschenhagen und Scholz 2001, Fachinformation zu Digimerck® und Digitoxin AWD 0,07®).

Um festzustellen, ob eventuell bei unseren Patienten ein derartig geringer Anteil der Skelettmuskelmasse für das Auftreten der UAE verantwortlich zu machen ist, bestimmten wir die Größe und das Gewicht der betroffenen Personen, um daraus den BMI zu ermitteln. Niedrige Werte bei einer so alten Patientengruppe wie unserer, würden einen Hinweis auf einen verringerten Verteilungsraum geben.

Entsprechend den Vermutungen wiesen die von einer Digitoxin-UAE betroffenen Patienten mit $23,01 \pm 3,88$ einen für ihre Altersgruppe geringen BMI auf. Die Frauen lagen dabei mit $22,71 \pm 3,94$ niedriger als die Männer mit $23,96 \pm 3,62$. Demgegenüber gibt das statistische Bundesamt den mittleren BMI der über 75-jährigen Bevölkerung in Deutschland im Jahre 1999 mit 25,1 an. Bei Männern wurden auch hier mit 25,6 höhere Mittelwerte als bei Frauen (24,7) festgestellt (Statistisches Bundesamt 2000). Bei der Untersuchung der Vergleichsgruppe (Patienten mit Digitoxintherapie ohne UAE) wurden ebenfalls deutlich höhere BMI-Durchschnittswerte ermittelt (gesamt: $25,84 \pm 4,71$; weiblich: $25,69 \pm 4,98$; männlich: $26,02 \pm 4,38$).

Von der Tatsache ausgehend, dass der BMI der UAE-Gruppe niedriger war als in der Vergleichsgruppe und in der entsprechenden Bevölkerungsgruppe in Deutschland insgesamt zu dieser Zeit, lässt sich schließen, dass bei den Patienten mit UAE zum Großteil eine reduzierte Körpermasse vorhanden war.

In der Vergangenheit wurde in klinischen Studien wiederholt die Notwendigkeit einer gewichtsadaptierten Dosierung von Digitoxin untersucht. Schneider und Ruiz-Torres zeigten schon 1976 für Digitoxin, Digoxin und Digoxin-Derivate, dass bei gleichbleibender Dosis, die Herzglykosid-Serumkonzentration - und somit die Wirkung - vom Körpergewicht des Patienten abhängig ist. Entsprechende Ergebnisse wurden auch von Koenig et al. (1987), die das Körpergewicht als unabhängige Variable mit einem statistisch signifikanten Einfluss auf die Digitoxin-Serumkonzentration ermittelten sowie Lukas (1973), Peters et al. (1974), Larbig (1975) und Gjerdrum (1973) veröffentlicht. Für die Therapie ergibt sich daraus, dass eine Digitoxingabe an das Körpergewicht des Patienten angepasst durchzuführen ist. Speziell bei über viele Jahre andauernden Digitoxinverordnungen sollte darauf geachtet werden.

Kommt es in dieser Zeit zu einer Reduktion des Gewichtes infolge von Umbauvorgängen mit Reduktion der Skelettmuskelmasse, sollte die Erhaltungsdosis in entsprechender Weise

verändert werden. Geschieht dies nicht, kann es zu steigenden Glykosidspiegeln und konsekutiv zu Intoxikationserscheinungen kommen.

Für fast alle unsere UAE-Patienten gilt letztendlich, dass sie eine zu hohe Dosis Digitoxin bezogen auf ihren BMI verordnet bekamen. Ob dies gleich zu Beginn der Therapie der Fall war oder ob diese Überdosierung erst durch Gewichtsabnahme der Patienten unter der Therapie im Laufe vieler Jahre zustande kam, kann im Nachhinein nur vermutet werden. Jedoch führte es in jeder Hinsicht bei kontinuierlicher Einnahme des Medikamentes zu einem Anstieg des Digitoxin-Serumspiegels, bis je nach individueller Empfindlichkeit Intoxikationssymptome auftraten.

4.2. Symptome

Welche unerwünschten Wirkungen ein überhöhter oder bei verstärkter Empfindlichkeit gegenüber Glykosiden, auch ein im therapeutischen Bereich liegender Digitalispegel auf den Menschen haben kann, ist seit langer Zeit bekannt. Da die Wirkstoffe der Digitalispflanzen zu Beginn der therapeutischen Anwendung in Form getrockneter Blätter oder als Aufgüsse verabreicht wurden und somit eine angepasste Dosierung kaum möglich war, traten in dieser Zeit nicht selten Vergiftungserscheinungen auf. Auch Withering beschrieb 1785 in seinem Werk über die medizinische Anwendbarkeit der Digitalispflanze, dass bei hochdosiertem wiederholten Gebrauch vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, aber auch kardiale Symptome in Form von Herzrhythmusstörungen auftreten können (Von Capeller et al. 1959).

Darüber hinaus sind weitere unerwünschte Wirkungen der Herzglykoside vor allem am zentralen Nervensystem zu beobachten. Sie sind meist nur relativ unspezifisch und können z. B. in Form von Müdigkeit, Schwäche, Schwindel, Kopfschmerzen und Störungen der Farbdiskriminierung auftreten. Sehr selten beschrieben sind demgegenüber allergische und Estrogen-ähnliche Reaktionen des Medikamentes (Haustein 1996).

Nach Eschenhagen und Scholz (2001) gibt es keine bestimmte Reihenfolge, in der die toxischen Glykosidwirkungen auftreten, d. h. welche Organe zuerst betroffen sind. So werden in über 50 % der Fälle Herzrhythmusstörungen manifest, ohne dass vorher gastrointestinale oder neurotoxische Erscheinungen vorhanden sind.

Mit welcher Häufigkeit die bekannten unerwünschten Wirkungen bei Gebrauch von Digitoxin zu beobachten sind, wurde regelmäßig im Rahmen der Analyse von Digitoxinintoxikationen

mit untersucht. Es zeigte sich in diesen Untersuchungen, dass in den meisten Fällen kardiale Rhythmusstörungen, und hier besonders der AV-Block 1 - 3°, das bradykarde Vorhofflimmern und neu aufgetretene ventrikuläre Extrasystolen die häufigsten Symptome der Intoxikation darstellten. Daneben kommt es zu gastrointestinalen Nebenwirkungen in Form von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Bei vielen dieser Fälle wurden toxische Wirkungen an mehreren Organen gleichzeitig beobachtet (Storstein et al. 1977, Kochsiek et al. 1977, Boman 1983, Warren et al. 1994, Kernan et al. 1994, von Capeller 1959).

Die Daten, die wir in dieser Hinsicht in unserer Untersuchung ermittelten, entsprachen zum großen Teil diesen Veröffentlichungen. Auch bei unseren Patienten waren die unerwünschten Wirkungen des Medikamentes auf das Herz mit 63 betroffenen Patienten (81,82 %) dominierend. Von diesen wiederum waren bei 26 Patienten (33,77 %) ausschließlich kardiale Symptome Ursache der Krankenhausaufnahme und die restlichen 37 Patienten (48,05 %) boten gleichzeitig noch Intoxikationszeichen anderer Organsysteme, z. B. am Gastrointestinaltrakt oder ZNS. Bei insgesamt nur 14 Patienten (18,18 %) wurde keine kardiale Beteiligung festgestellt.

Auch die Formen der Herzrhythmusstörungen manifestierten sich in typischer, oben beschriebener Weise. So stand bei uns ebenfalls der AV-Block 1 - 3° mit 22 betroffenen Patienten (28,57 %) sowie schwere Bradyarrhythmien und Bradykardien in 48,05 % der Fälle (37 Patienten) im Vordergrund.

Synkopen, die bei fast einem Drittel aller Fälle den Aufnahmegrund darstellten sowie eine Schwindelsymptomatik, die von 14 Patienten beschrieben wurde, müssen im Nachhinein am wahrscheinlichsten als Folge der durch Digitoxin verursachten Herzrhythmusstörungen in Folge z. B. einer stark verminderten Herzfrequenz bei AV-Block 3° zu werten sein. Es ist andererseits auch eine direkte zentrale Wirkung des Digitoxins zu diskutieren, da Synkopen ohne veränderten Herzrhythmus ebenfalls auftraten.

Als ein weiteres häufiges, unerwünschtes Arzneimittelereignis trat bei 17 Patienten Übelkeit oder Erbrechen auf, was vor allem durch den Einfluss des Digitoxins auf die Area postrema des Mesencephalons zu erklären ist.

Nur in der Häufigkeit des Auftretens von Störungen des Farbsehens bzw. anderer Sehstörungen als UAE stellten wir deutliche Abweichungen gegenüber bekannten Veröffentlichungen fest (Horst et al. 1988, Dunker et al. 1983, Closson 1983). Nur in einem Fall (1,30 %) konnte in unserer Untersuchung das in der Literatur häufig beschriebene „Gelbsehen“ festgestellt werden. Andere Arbeiten beschreiben hier eine Auftretenshäufigkeit von 10 % und mehr (Storstein et al. 1977). Die Ursachen dafür sind sehr wahrscheinlich darin

zu finden, dass auf Grund der retrospektiven Durchführung unserer Datenerhebung die Patienten nicht wie in genannten Studien einer speziellen ophthalmologischen Untersuchung unterzogen werden konnten und somit nur für den Patienten subjektiv wahrnehmbare Sehveränderungen festgestellt wurden.

Bei der retrospektiven Analyse der Vergleichsgruppe ergab sich, dass diese Patienten mit Digitoxin nicht über Nebenwirkungen klagten.

4.3. Digitalispiegel

Der empfohlene therapeutische Bereich des Serum-Digitoxinspiegels liegt zwischen 10 und 25 bzw. 30 ng/ml, wobei der Bereich zwischen 25 und 30 ng/ml schon als subtoxischer Bereich bezeichnet werden kann (Kolenda et al. 1981). Insbesondere ab Werten über 30 ng/ml ist verstärkt mit unerwünschten Wirkungen des Medikamentes zu rechnen (Hoppe und Erdmann 2001, Kolenda et al. 1981, Eschenhagen und Scholz 2001).

Wir stellten bei unseren UAE-Patienten mit einem durchschnittlichen Digitoxin-Serumspiegel von $36,96 \pm 15,00$ ng/ml bei einem Median von 35,75 ng/ml größtenteils Werte deutlich oberhalb der empfohlenen Norm fest. In der Vergleichsgruppe ermittelten wir dagegen weitgehend Werte innerhalb des therapeutischen Bereiches (Durchschnitt: $15,45 \pm 8,54$ ng/ml; Median: 15,14 ng/ml).

Zu erhöhten Digitoxin-Serumspiegeln kann es zum einen durch Einnahme zu hoher absoluter Dosen kommen. Schon die Einnahme der 1,5 fachen Menge der therapeutischen Erhaltungsdosen kann, wenn auch erst im Laufe von Wochen, UAE bzw. Intoxikationen hervorrufen (Schwiegk 1960, Haustein 1996). Zum anderen birgt die Veränderung pharmakokinetischer Variablen ein weiteres Risikopotential für das Auftreten von toxischen Digitoxin-Serumspiegeln (z. B. Verringerung der Elimination).

Obwohl bis auf wenige Ausnahmen alle UAE-Patienten die im medizinischen Standard gebräuchliche Dosis von 0,07 mg/d einnahmen, wurde in den meisten Fällen ein erhöhter Serum-Digitoxinspiegel festgestellt. Entweder waren also diese Dosen absolut gesehen (bei normaler Resorption, Verteilung und Elimination) für den jeweiligen Patienten zu hoch oder es sind Veränderungen pharmakokinetischer Einflussgrößen als Ursache des erhöhten Digitoxinspiegels anzusehen. Beide Möglichkeiten werden an entsprechender Stelle in der Diskussion des BMI und der Funktionsparameter von Leber und Nieren speziell betrachtet.

4.4. Elektrolyte

Wie schon in der Einleitung beschrieben, können Veränderungen der Elektrolytwerte eine Beeinflussung der Digitalisempfindlichkeit nach sich ziehen. Für uns standen natürlich die Faktoren im Vordergrund, die die Wirkung des Digitoxins bei gleichbleibenden therapeutischen Serumkonzentrationen verstärken können. Das sind vor allem die Hyperkalzämie, Hypomagnesämie, Hypo- sowie auch Hyperkaliämie. Über welche Mechanismen diese Elektrolytveränderungen die Wirkung des Digitoxins beeinflussen, ist bisher nur teilweise geklärt.

Kaliumkonzentrationen unterhalb bekannter Normwerte können z. B. die Affinität von Digitoxin zum membrangebundenen Na-K-ATPase-System erhöhen, erhöhte Kaliumspiegel hingegen erniedrigen. So steigt z. B. bei einer Abnahme des Kaliumspiegels von 3,5 mmol/l auf 3,0 mmol/l die Empfindlichkeit gegenüber Digoxin um 50 % an. Auch für Digitoxin ist mit dementsprechenden Veränderungen zu rechnen (Haustein 1996). Auf diese Weise verstärken Hypokaliämien nicht nur die positiv inotrope Wirkung der Herzglykoside, sondern auch die Zunahme der heterotopen Reizbildung. Hyperkaliämien wirken wiederum über eine Hemmung der Erregungsüberleitung proarrhythmisch. Durch einen vermehrten Kalzium-Ionen Einstrom in die Zelle und einer somit erhöhten Gefahr für das verstärkte Auftreten Herzglykosid induzierter Automatismen kann eine Hyperkalzämie die Therapie mit Digitoxin negativ beeinflussen. Auf welche Weise der Magnesiummangel das Risiko für eine Digitalisintoxikation erhöht, ist heute noch nicht endgültig geklärt (Eschenhagen und Scholz 2001, Haustein 1996, Young et al. 1991).

Im Laufe einer Therapie mit Digitoxin ist also konsequent auf beeinflussende Elektrolytwerte zu achten, d. h. sie sind regelmäßig zu überprüfen und im Falle einer möglichen erhöhten Empfindlichkeit auf das Medikament ist gegebenenfalls die Glykosidgabe zu unterbrechen.

Bei 26 UAE-Fällen konnten Veränderungen eines Elektrolytwertes, der eine gesteigerte Digitalisempfindlichkeit bewirken kann, festgestellt werden. 2 Patienten hatten eine Hyperkalzämie, 6 eine Hypokaliämie und 19 Patienten wiesen Kaliumwerte oberhalb des empfohlenen Bereiches auf. Bei 2 Patienten wurde eine Veränderung zweier Elektrolytwerte gleichzeitig festgestellt. In einem Falle eine Hyperkalzämie in Verbindung mit einer Hypokaliämie und in einem weiteren in Verbindung mit einer Hyperkaliämie.

Bei den meisten dieser insgesamt 29 Patienten waren die Abweichungen der Elektrolytwerte von der Norm nur sehr gering. Bis auf 5 Fälle hatten alle z. T. stark erhöhte Digitoxinspiegel.

Welchen Einfluss nun die festgestellten Elektrolytveränderungen auf das Entstehen der Intoxikationserscheinungen hatten, ist retrospektiv nicht mehr sicher feststellbar. Auf Grund der meist aber nur leichtgradigen Abweichung der Elektrolytwerte von der Norm und dem regelmäßigen Vorhandensein weiterer schwerwiegender Risikofaktoren, wie z. B. dem erhöhten Digitoxinspiegel, dem hohen Alter und dem niedrigen BMI, kann man ihn aber wohl eher als gering einstufen. Jedoch lässt sich nicht sicher ausschließen, dass die veränderten Werte eventuell gerade den noch notwendigen Anstoß gaben, um Intoxikationserscheinungen auftreten zu lassen.

In der Vergleichsgruppe hatten jeweils ca. 10 % eine Hypo- bzw. Hyperkaliämie und rund 4 % wiesen einen erhöhten Kalziumspiegel auf. Bei keinem dieser Fälle war es jedoch zum Auftreten einer UAE gekommen, was verdeutlicht, dass diese Elektrolytveränderungen, die nachweislich eine Erhöhung der Digitalissensibilität bewirken, meist erst im Zusammenspiel mit anderen Risikofaktoren - wie z. B. einem erhöhten Glykosidspiegel - auftreten müssen, um ein unerwünschtes Ereignis auszulösen.

4.5. Funktionsparameter von Leber und Nieren

Digitoxin wird größtenteils über die Leber metabolisiert und unterliegt einem entero-hepatischen Kreislauf. Es wird bei einer Eliminationshalbwertszeit von 6 bis 8 Tagen zu einem kleineren Teil unverändert über Stuhl und Urin ausgeschieden. Etwa 8 % des Gesamtdigitoxins werden in der Leber zu Digoxin hydroxyliert, der größere Anteil wird zu Digitoxigenin nach schrittweiser Abspaltung der Digitoxosen abgebaut, anschließend zu 3 α -Digitoxigenin epimerisiert und nach abschließender Sulfatierung oder Glukoronidierung über die Niere ausgeschieden. Störungen der Nierenfunktion haben kaum Einfluss auf die Eliminationskinetik von Digitoxin, da im Bedarfsfalle seine Metabolite vermehrt über die Leber mit dem Kot abgesetzt werden können. Es besteht somit die Möglichkeit der „extrarenalen Kompensation“. (Haustein 1996, Vöhringer und Rietbrock 1979, Lukas 1973) Dementsprechend gibt die festgestellte Erhöhung des Kreatininspiegels bei 36 Patienten ohne gleichzeitig pathologische Leberwerte keinen Anlass zu dem Verdacht, dass hier evtl. eine Nierenfunktionseinschränkung für das Auftreten der Intoxikation verantwortlich ist. Im Falle von Funktionsstörungen der Leber gilt allgemein, dass relativ starke Einflüsse auf die Leber einwirken müssen, um eine für die Arzneimitteltherapie ins Gewicht fallende

Einschränkung der metabolischen Kapazität zu bewirken, da das Organ einen Überschuss dieser für den Metabolismus wichtigen Enzyme besitzt (Zilly 1979).

Über den Einfluss einer Lebererkrankung auf die Pharmakokinetik von Digitoxin liegen in der Literatur auch bis heute nur relativ wenige und teilweise voneinander abweichende Daten vor. Grundlegende Untersuchungen zu diesem Thema stammen vor allem aus den siebziger und achtziger Jahren, da besonders zu dieser Zeit große Anstrengungen in der Forschung hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Herzglykosiden unternommen wurden, die neue Erkenntnisse erbrachten.

Bei Patienten mit Leberzirrhose beobachtete Lukas (1973) eine Verlängerung der Halbwertszeit um ca. 20 %. Weitere Untersuchungen an Patienten, die unter schweren Erkrankungen der Leber, wie z. B. einer dekompensierten Leberzirrhose (Zilly 1979) oder chronisch aggressiver Hepatitis (Storstein und Amlie 1979) litten, zeigten wiederum, dass sich die Elimination von Digitoxin in diesen Fällen nicht wesentlich von der gesunder Versuchspersonen unterschied oder sogar beschleunigt war, sofern keine zusätzliche Niereninsuffizienz vorlag. Ähnliche Ergebnisse wurden auch durch Lahrtz et al. (1969), Zilly et al. (1976) und Peters et al. (1978) veröffentlicht. Als Ursachen der unverminderten Elimination fand man eine erhöhte renale Ausscheidung von Digitoxin und seinen Metaboliten. Zusätzlich wurde bei diesen Patienten eine erniedrigte Proteinbindung von Digitoxin und Metaboliten mit einer Erhöhung des freien, nicht an Plasmaeiweiße gebundenen Anteils von Digitoxin festgestellt. Zudem fand man, dass auf Grund eines vorhandenen Aszites das Verteilungsvolumen vergrößert war. Der Serumspiegel des Digitoxins blieb somit im Normbereich (Kolenda et al. 1981). Es konnten also in den meisten Untersuchungen für alleinige Erkrankungen der Leber keine Serumspiegelerhöhungen in toxische Bereiche festgestellt werden.

Somit ist auch die bei 4 unserer Patienten gefundene gleichzeitige Erhöhung aller aufgenommenen Leberenzyme, bei normalem Kreatininspiegel, kein sicherer Anhalt bei der Suche nach den Ursachen der Digitoxinintoxikation.

Problematisch ist jedoch die Therapie mit Digitoxin bei dem gleichzeitigen Auftreten einer Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion. In diesem Fall sollte damit gerechnet werden, dass eine Verlängerung der Halbwertszeit zu einer Kumulation des Medikamentes führt (Zilly et al. 1976, Kolenda et al. 1981) und die Digitoxingabe wegen des hohen Intoxikationsrisikos durch andere Therapien zu ersetzen ist. Diese Kombination musste auf Grund der Laborwerte bei 3 unserer Patienten vermutet werden. Es ist sehr wahrscheinlich, dass hier die Verminderung der Elimination zu den bei ihnen aufgetretenen erhöhten Digitoxinspiegeln und UAE führte.

Auch in der Vergleichsgruppe wiesen 13 Patienten deutliche Erhöhungen der Funktionsparameter beider Organe auf. Allerdings stellten wir hier in allen Fällen einen Serum-Digitoxinspiegel innerhalb der Norm fest und es war auch nicht zum Auftreten von UAE gekommen. Ob hier die Eliminationsfähigkeit beider Organe für Digitoxin noch ausreichte oder ob sich der Digitoxinspiegel gerade im Ansteigen befand lässt sich im nachhinein nicht mehr sicher sagen. Sicherlich wirkte sich hier jedoch positiv aus, dass bei diesen Patienten keine weiteren Risikofaktoren bestanden, die das Auftreten von Digitoxinintoxikationen begünstigen (z. B. niedriger BMI, hohes Alter).

4.6. Vermeidbarkeit

Im Rahmen des Forschungsprojektes „Arzneimittelrisikoerfassung“ wurde jeder aufgenommene Fall einer UAE anhand eines im Kapitel „Methodik“ dargestellten Fragenkataloges bezüglich seiner Vermeidbarkeit eingeschätzt. Es zeigte sich dabei, dass in fast 80 % der Fälle (61 Patienten) das Auftreten des UAE als vermeidbar eingestuft werden konnte. Leider wurde in allen größeren bisher publizierten Untersuchungen, die sich speziell mit aufgetretenen Digitoxinintoxikationen beschäftigten, nie deren Vermeidbarkeit mit beurteilt, was eine Bewertung unserer erhobenen Zahlen erschwert (Roever et al. 2000, Kernan et al. 1994, Warren et al. 1994, Boman 1983, Storstein et al. 1977, Beller et al. 1971, Von Capeller et al. 1959).

Göttler et al. (1997) führten demgegenüber eine internationale Meta-Analyse von 14 Studien aus der Zeit zwischen 1976 bis 1996 durch, die sich mit UAE verschiedener Medikamente und deren Vermeidbarkeit beschäftigte. Sie ermittelten, dass zwischen 20 – 54 % (Median 30,7 %) der UAE, die zu Krankenhausaufnahmen führten, vermeidbar gewesen wären. Dartnell et al. (1996) berichtet in seiner Arbeit sogar über einen Anteil möglicherweise vermeidbarer UAE von ca. 60 %.

Es wird deutlich, dass in unserer Untersuchung bei der einzelnen Betrachtung von Digitoxin-UAE ein wesentlich größerer Teil der aufgetretenen Fälle als vermeidbar eingestuft werden konnten, als in oben genannten Studien, die die Betrachtung von UAE verschiedener Medikamente zum Thema hatten.

Die Gründe dafür sind neben den Unterschieden im Studienaufbau und der Methodik (verschiedene Definitionen von UAE bzw. UAW, differierende Kriterien in der Beurteilung der Vermeidbarkeit, Durchführung der Studien in verschiedenen Ländern mit

unterschiedlichen Verordnungsgewohnheiten usw.), hauptsächlich in medikamentenspezifischen Besonderheiten von Digitoxin zu finden. Denn bei keinem anderen Medikament mussten in unserer Untersuchung die aufgetretenen UAE so häufig auf Grund der unnötigen Einnahme der Substanz zum Zeitpunkt des Auftretens des Ereignisses als vermeidbar eingestuft werden, wie es im Fall von Digitoxin war. Die Einnahme wurde dabei als nicht notwendig angesehen, wenn das Absetzen des Medikamentes nicht zu einem erneuten Auftreten der ursprünglichen Krankheitssymptomatik bzw. zu einer Symptomverstärkung führte.

Allerdings ist die nicht indizierte Digitalisierung von Patienten schon seit Jahrzehnten ein bekanntes, immer wieder kritisiertes Problem. Es wurde wiederholt mit Hilfe von Auslassversuchen oder, wie bei Carlson et al. (1985), über die Kontrolle der Verschreibungsindikationen untersucht. Zudem wurde das Gefahrenpotential für Intoxikationen dargestellt und die unkritische Verordnung dieser Medikamentengruppe beanstandet.

Scholz schrieb 1995 dazu, dass gerade Patienten die eine unnötige prophylaktische Digitalisierung erhalten, in der Hoffnung, die Entstehung einer Herzinsuffizienz zu verzögern, ein besonders großes Risiko für Intoxikationen haben, da bei ihnen die Insuffizienzsymptome fehlen, nach deren Verschwinden das Ausmaß der Herzglykosidwirkung beurteilt werden muss.

Schüren und Rietbrock (1982) trafen die Aussage, dass die Digitalisierung als eine der nebenwirkungsreichsten Arzneimitteltherapien im Falle nicht notwendiger Verordnungen keinen Nutzen, sondern nur Gefahren sowie immense Kosten für das Gesundheitssystem mit sich bringt. Mit diesem Verhalten und den daraus entstehenden Arzneimittelkosten und Folgekosten für die Behandlung von Glykosidintoxikationen gelangt man schnell an die Grenzen der therapeutischen Fahrlässigkeit.

Dass trotz sinkender Herzglykosidverschreibungszahlen auch heute noch eine große Zahl von Patienten unnötig digitalisiert wird, zeigen die von uns erhobenen Daten.

Nicht indizierte Digitalisverschreibungen in der Vergangenheit ließen sich häufig damit begründen, dass viele vermuteten, aber keine gesicherten und in Studien geprüften Indikationen für die Verschreibung von Herzglykosiden vorlagen und so Patienten unnötigerweise Digitoxin verschrieben bekamen. Wie bereits oben erwähnt, wurde nun aber in den letzten 10 Jahren mit Hilfe einer großen Anzahl von klinischen Untersuchungen Klarheit geschaffen, bei welchen Erkrankungen Glykoside einen positiven Effekt aufweisen. Auch wurden Digitalispräparate gegenüber anderen, inzwischen neu entwickelten Substanzen (z. B. ACE-Hemmer) getestet.

Warum Digitoxin dennoch so häufig und ohne gesicherte Indikation verschrieben wird, ist sicherlich in eingeschliffenen Verordnungsgewohnheiten und ungenügender Verbreitung des derzeit bekannten Wissenstandes begründet. Intensivere Weiterbildungen wären hier notwendig.

Ein weiterer viel diskutierter Punkt bei der Vermeidung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Gebrauch von Digitoxin ist die Frage, welche Bedeutung der Bestimmung der Serum-Glykosidkonzentration für die Diagnostik einer Digitalisintoxikation zukommt. Der Grund für die Kontroverse ist die Tatsache, dass es bei den gemessenen Serumkonzentrationen der Herzglykoside einen relativ breiten Überlappungsbereich gibt, in dem eine Intoxikation vorhanden sein kann, aber nicht sein muss. Dementsprechend können vor allem schon in oberen Regionen des empfohlenen therapeutischen Bereiches Digitalisintoxikationen auftreten. Die Ursachen für diesen Überlappungsbereich sind insbesondere in einer unterschiedlichen Digitalisempfindlichkeit der Patienten zu finden. Da sich anhand des Digitalisspiegels allein somit keine sichere Aussage treffen lässt, ob eine Intoxikation vorliegt oder nicht, zogen Ingelfinger und Goldman (1976) daraus den Schluss, dass die Bestimmung des Digitalisspiegels für die Therapie bzw. die Diagnostik einer Intoxikation bedeutungslos sei.

Demgegenüber untersuchten Koch-Weser et al. schon 1974 den Einfluss der Glykosidspiegelmessung auf die Häufigkeit des Auftretens von Digitalisintoxikationen und konnten nachweisen, dass sich mit Hilfe dieser Messungen die Intoxikationsrate deutlich (von 13,9 % auf 5,9 %) senken ließ. Auf Grund ihrer Ergebnisse folgerten sie in Ihrer Arbeit weiter, dass eine engere Korrelation zwischen Serumkonzentration und klinischer Glykosidwirkung als zwischen der Dosis des Präparates und dem Effekt vorhanden sei.

Nach Untersuchungen über den Wert und die Indikation der Herzglykosidspiegel-Bestimmung und im Hinblick auf bisherige Studien schlussfolgerte Larbig (1982), dass die klinische Relevanz der Glykosidspiegelbestimmung als quantitativ wichtige Orientierungshilfe für die Digitalistherapie anzusehen ist.

Auch wenn sie alleine oftmals keine sichere Aussage über das Vorhandensein einer Intoxikation machen kann, ist sie vor allem in Kombination mit der klinischen Symptomatik und neben diagnostischen Untersuchungen, wie dem EKG, auch weiterhin ein unverzichtbares Hilfsmittel.

Bei einer Patientenpopulation wie unserer, mit hohem Alter und niedrigem BMI sollten auf Grund des erhöhten Intoxikationsrisikos, regelmäßige Glykosidspiegelbestimmungen

durchgeführt werden. So können ansteigende Digitoxinspiegel erkannt und darauf eingegangen werden.

4.7. Verweildauer

Die in unsere Untersuchung eingeschlossenen Patienten hatten eine durchschnittliche Liegezeit von $15,65 \pm 9,13$ Tagen in der Klinik für Innere Medizin in Jena. In Vergleich dazu betrug die durchschnittliche Verweildauer aller Patienten der KIM im Jahr 2000 9,4 Tage. Die Behandlung eines durch Digitoxin verursachten UAE ist demnach zeit- und kostenaufwendiger. Die Anzahl der Tage, die die Patienten auf Station verbrachten, es handelte sich dabei in fast allen Fällen um die kardiologischen Stationen der KIM, variierte von 1 bis zu 48 Tagen. Besonders kurze Liegezeiten hatten Patienten, bei denen sich die Symptome auf Grund nicht oder nur gering erhöhter Digitoxinspiegel schnell besserten, keine zusätzlichen behandlungsbedürftigen Krankheiten vorhanden waren oder sie auf Grund anderer festgestellter Erkrankungen verlegt werden mussten. Ursachen für eine lange Verweildauer waren vor allem:

1. Eine zeitaufwendige Diagnostik, wie sie zur Abklärung von Symptomen notwendig wird, die bei unseren Patienten häufig Ursache der Krankenhausaufnahme waren, z. B. Synkopen,
 2. Stark erhöhte Digitoxinspiegel, die auf Grund der Halbwertszeit (HWZ) des Medikamentes eine gewisse Zeit zum Abklingen benötigen, wobei Böhmer und Røseth (1998) zudem über eine Verlängerung der HWZ bei sehr alten Menschen berichten,
 3. Komplikationen und Folgeerkrankungen in Form nosokomialer Infektionen der Lunge, des Gastrointestinaltraktes und der ableitenden Harnwege
 4. Eine häufig vorhandene Multimorbidität der Patienten, die die Behandlung weiterer vorhandener Krankheiten sowie nicht selten neu entdeckter Krankheiten notwendig machte.
- Bisherige Untersuchungen über das Auftreten von Digitalisintoxikationen beschäftigten sich auf Grund der klinischen Relevanz vor allen Dingen mit den Ursachen und den Auswirkungen der Vergiftungserscheinung. Die Dauer der Behandlung wurde meist nicht mit erhoben und beurteilt. Es sind daher speziell für UAE nach Gebrauch von Digitoxin kaum Vergleichswerte vorhanden. Jedoch wurde in Studien, die das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelereignissen verschiedener Medikamente untersuchten, häufig die Verweildauer mit erfasst. Die oben genannte Meta-Analyse von Göttler et al. (1997) ermittelte eine durchschnittliche Liegezeit von $9,6 \pm 2,5$ Tagen bei einem Median von 8,7 Tagen.

Es sind demnach Digitoxin-UAE im Vergleich gegenüber UAE anderer Medikamente deutlich zeit- und damit kostenaufwendiger. Die Gründe entsprechen sicherlich vor allem Punkt 1. und 4. der oben genannten Ursachen für eine lange Liegezeit.

Bei der retrospektiven Betrachtung der Krankenhausaufenthalte betroffener UAE-Patienten in Jena fanden wir, dass anhand der Laborwerte meist schnell die Ursache der aufgetretenen Symptomatik erkannt wurde. Jedoch verlängerte sich regelmäßig die Aufenthaltsdauer von Patienten auf Grund zusätzlich neu entdeckter Erkrankungen (z. B. Hyperthyreose, Herzklappenerkrankungen) bzw. im Krankenhaus neu entstandener Krankheiten (z. B. gastrointestinale- sowie pulmonale Infektionen), da auch hier eine weiterführende Diagnostik und Therapie notwendig wurde.

Die Liegezeit der Vergleichsgruppe wurde nicht mit erfasst, da diese Patienten aus den verschiedensten Gründen in der KIM-Jena behandelt wurden und somit eine Vergleich nicht sinnvoll wäre.

4.8. Kosten des Krankenhausaufenthaltes

In der heutigen Zeit spielen die durch medizinische Behandlungen entstehenden Kosten eine immer größere Rolle. Über die zentrale Abrechnungsstelle des Klinikums der FSU Jena erhielten wir alle diesbezüglich für unsere Patienten notwendigen Daten.

Nach Dietrich (1999) kann man die bei einem Krankenhausaufenthalt entstehenden Kosten differenzieren in die „direkten Kosten“, die alle stationären Kosten sowie Rehabilitation oder weitere notwendige Pflege umfassen, sowie die „indirekten Kosten“, die durch Minderung der Erwerbsfähigkeit, Umschulungen, Wohnungsumbauten usw. entstehen. Als dritten Faktor nannte Dietrich noch die „intangiblen Kosten“. Sie umfassen alle nicht monetär messbaren Beeinflussungen von körperlichen, mentalen, psychischen und sozialen Funktionen. Unsere Berechnungen ermitteln ausschließlich die direkten Kosten, da die indirekten Kosten auf Grund fehlender Informationen sowie der großen Variation innerhalb der Patientengruppe nicht genauer dargestellt werden konnten.

Um die Kosten eines unerwünschten Arzneimittelereignisses, das zur Krankenhausaufnahme führte, zu bestimmen, werden in der Literatur vornehmlich zwei Möglichkeiten der Berechnung vorgeschlagen. Zum einen die indirekte Berechnung der Behandlungskosten, bei der man die durchschnittliche Verweildauer mit den abteilungsabhängigen Krankenhauskosten pro Tag multipliziert (Moore et al. 1995, Göttler et al. 1997, Pearson et al. 1994,

Hallas et al. 1993). Zum anderen die aufwendigere direkte Ermittlung der Kosten mit Hilfe individueller Patientendaten, wie sie von Lin und Lin (1993) sowie Prince et al. (1992) angewandt wurde.

Wir entschieden uns für die indirekte Bestimmung der entstandenen Krankenhauskosten, da sie die Qualitätskriterien wie Messbarkeit, Sachdienlichkeit und Zugänglichkeit erfüllt. Zudem wäre die direkte Bestimmung in unserer retrospektiven Untersuchung an Hand von Patientenakten nicht vollständig möglich gewesen.

Bei einer durchschnittlichen Verweildauer von 16 Tagen ergaben sich pro UAE-Patient Kosten in Höhe von ca. 10.944 DM (5.595,58 €) was bei 77 betroffenen Patienten in der Zeit von Januar 1997 bis Dezember 2000 eine Summe von 843.000 DM (432.019 €) ausmacht. Besonders beachtenswert ist dabei der Betrag von ca. 668.000 DM (341.330 €). Dieser Teil der Gesamtsumme musste für die Behandlung der insgesamt 61 vermeidbaren UAE-Fälle in diesen drei Jahren aufgebracht werden. Da bei dem größten Teil dieser Patienten das unerwünschte Arzneimittelereignis auf Grund der nicht oder nicht mehr notwendigen Gabe von Digitoxin als vermeidbar eingeschätzt wurde, entstanden somit aus finanzieller Sicht auf doppelte Weise unnötige Kosten.

4.9. Klassifikation der UAE

Um UAE wissenschaftlich auszuwerten und vergleichen zu können, wurden Klassifikationen nach verschiedenen Gesichtspunkten entwickelt. Gebräuchlich sind dabei die Einteilung der Schwere der UAE nach Hartwig et al. (1992) sowie die Beurteilung der pharmakologischen Reaktion, wie es Rawlins und Thompson (1991) beschrieben.

Die Untersuchung der Schwere der UAE-Fälle erbrachte, dass bei 50 der 77 Patienten (64,94 %) eine intensivtherapeutische Überwachung notwendig wurde. Sie mussten somit dem Schweregrad 5 nach der Einteilung von Hartwig et al. (1992) zugerechnet werden. Die restlichen 27 Patienten konnten sofort oder nach sehr kurzer Beobachtungszeit auf eine Normalstation verlegt werden. Es war also keine intensivmedizinische Betreuung notwendig, was dem Schweregrad 4 entspricht.

Aus diesen Zahlen wird ersichtlich, dass UAE, die nach Gebrauch von Digitoxin auftreten und eine Krankenhauseinweisung notwendig machen, oftmals so schwerwiegend sind, dass ein ITS-Aufenthalt notwendig wird und nur durch schnelle und richtige Therapie das Über-

leben des betroffenen Menschen zu sichern ist. Bei richtiger und rechtzeitiger Behandlung ist meist eine Wiederherstellung der Gesundheit ohne bleibende Schäden möglich.

Bei der Betrachtung des Zusammenhanges zwischen pharmakologischer Reaktion und Auftreten der UAE konnte festgestellt werden, dass es sich bei allen Fällen, soweit derzeit bekannt, um qualitativ normale Interaktionen des Medikamentes mit entsprechenden Erfolgsorganen handelte. Besonders auf Grund des deutlich erhöhten Digitoxinspiegels war allerdings eine Reaktion weit über die gewünschte Stärke hinaus aufgetreten. Somit entsprachen alle Patienten dem Typ A nach Rawlins und Thompson (1991).

Problematisch bei dieser Beurteilung ist, dass noch nicht für alle UAE, die im Rahmen einer Digitoxinintoxikation auftreten, die pharmakologischen Mechanismen der Entstehung aufgeklärt sind. Bekannt ist die Ursache unter anderem für die Wirkungen am Herz, am Auge und teilweise auch am Magen-Darm-Trakt. Es handelt sich dabei um bekannte Interaktionen zwischen Glykosid und der membranständigen Na-K-ATPase, die zu einem Effekt führen. Dieser kommt wiederum im Falle einer Intoxikation zu stark und / oder an nicht erwünschtem Ort zur Geltung. Beispielsweise wird als Mechanismus der bekannten Farbsehstörungen eine Hemmung retinaler Na-K-ATPase Kanäle angesehen (Horst et al. 1988). Für die unerwünschten Wirkungen am Magen-Darm-Trakt wiederum, wird neben einer direkten lokalen Wirkung an den jeweiligen Darmabschnitten eine zusätzliche Beeinflussung über die Area postrema verantwortlich gemacht (Haustein 1996).

4.10. Digitalismedikation bei Aufnahme und Entlassung

Mit Ausnahme von 4 UAE-Patienten, von denen jeweils zwei eine höhere bzw. eine geringere Dosis einnahmen, traten alle restlichen 73 festgestellten UAE unter der üblichen Digitoxinerhaltungstherapie von 0,07 mg/d auf. Es konnte in keinem Fall eine Einnahme erhöhter Dosen auf Grund einer Selbstmedikation oder eines Suizidversuches festgestellt werden.

Nach der Behandlung im Krankenhaus wurde jedoch nur bei 23 Patienten (29,87 %) die Therapie mit Glykosiden auch weiterhin fortgesetzt. Bei den übrigen Patienten konnte das Medikament ohne nachteilige Folgen abgesetzt werden. Demnach hatte ein Großteil der Patienten das UAE im Rahmen einer eigentlich nicht notwendigen medikamentösen Therapie mit Digitoxin.

Schon seit vielen Jahren weisen Untersuchungen immer wieder auf die große Anzahl unnötig verschriebener Digitalisglykoside hin. Es zeigte sich, dass bei 48 bis 86 % der Patienten, die Herzglykoside erhielten, die Absetzung dieser Medikamente nicht zu einem erneuten Auftreten von Herzinsuffizienzzeichen oder anderer nachteiliger Folgen führte (Erdmann 1991, Follath 1982, Häcki et al. 1982, Johnston und McDevitt 1979, Hull und Mackintosh 1977, Kochsiek et al. 1977). Der Hauptgrund dieser beachtlichen Überverordnung ist sicherlich in der ungenügend definierten Indikationsstellung, die lange Zeit für Digitalisglykoside bestand, zu finden. Obwohl schon seit Jahrzehnten im Gebrauch, wurden erst ab dem Jahre 1997, nach der Durchführung mehrerer großer klinischer Studien, genaue Indikationen bekannt, bei welchen Erkrankungen der Einsatz von Herzglykosiden einen Benefit für den Patienten mit sich bringt. Somit fielen vor allem Indikationen wie dem „Altersherz“ oder der Prophylaxe der Herzinsuffizienz keine Bedeutung mehr zu, die vorher häufiger Grund für Verschreibungen waren.

Die Tatsache, dass sich trotz der heute genau festgelegten Indikationen für die Verordnung des Digitoxins in unserer Untersuchungsgruppe noch sehr viele Patienten befanden, die unnötigerweise das Medikament bekamen, lässt vermuten, dass diese Indikationen bisher nicht ausreichend bekannt sind und das Medikament noch nach veralteten Leitlinien verordnet wird. Auch scheint nicht genügend verbreitet, dass die Notwendigkeit der Gabe vor allem bei längerer Anwendung in regelmäßigen Abständen überprüft werden sollte.

Gegenüber der UAE-Gruppe wurde in der Vergleichsgruppe nur bei ca. 10 % der Patienten das Medikament nach dem Krankenhausaufenthalt nicht weiterverordnet. Da diese Patienten aber auf Grund verschiedenster Krankheiten in der KIM-Jena medizinisch versorgt wurden, lag bei ihnen sicherlich die weitere Gabe des Medikamentes auch nicht so stark im Focus der behandelnden Ärzte, wie bei den Patienten, die eine UAE bei Gebrauch von Digitoxin erlitten hatten.

Eine unkritische Anwendung von Herzglykosiden bringt nicht nur ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Digitalisintoxikationen mit sich, sondern ist letztlich auch mit immensen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden.

5. Schlussfolgerung

Betrachtet man die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland in den letzten Jahrzehnten, fällt vor allen Dingen eine Zunahme des Anteils älterer Menschen an der Gesamtpopulation auf. Prognosen des Statistischen Bundesamtes besagen, dass bis zum Jahre 2050 die Hälfte der Bevölkerung älter als 48 Jahre und immerhin noch ein Drittel 60 Jahre oder älter sein wird (Statistisches Bundesamt - Pressekonferenz 2003).

Aus medizinischer Sicht sind es wiederum vor allem ältere Menschen, bei denen eine medikamentöse Therapie mit verschreibungspflichtigen und frei verkäuflichen Medikamenten notwendig wird. Dementsprechend ist es auch nicht verwunderlich, dass bei Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter eine erhöhte Inzidenz von UAE gegenüber Jüngeren zu finden ist (Schneeweiss et al. 2002).

Aus diesem Grund besteht seit einiger Zeit ein deutlich verstärktes Interesse daran, zum einen mehr über Häufigkeiten und Ursachen von UAE zu erfahren, zum anderen Untersuchungen darüber durchzuführen, welchen Einfluss das Alter bzw. damit im Zusammenhang stehende physiologische Besonderheiten auf die Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten haben.

In unseren Untersuchungen zeigte sich, dass Intoxikationen bei dem Gebrauch von Digitoxin kein seltenes Krankheitsbild im Alltag einer internistischen Klinik darstellen. Betroffen waren dabei insbesondere Patienten mit sehr hohem Lebensalter, bei denen zusätzlich ein auffällig geringes Körpergewicht vorhanden war. Bei der Abnahme von Körpergewicht im Alter ist häufig die Skelettmuskulatur in besonderem Maße davon betroffen. Da sie einen der Hauptverteilungsräume für Digitoxin darstellt, kann es so zu kontinuierlichen Überdosierungen und zu Intoxikationserscheinungen kommen.

Es ist also notwendig, Patienten mit niedrigem Körpergewicht bzw. Patienten, die unter der Therapie an Gewicht abnehmen, eine geringere Erhaltungsdosis im Bereich zwischen 0,035 - 0,05 mg pro Tag zu verschreiben oder aber die übliche Therapie mit 0,07 mg/d bei Einhaltung von Wochenendpausen weiterzuführen.

Weiterhin stellten wir fest, dass sich während des Krankenhausaufenthaltes für einen großen Teil der Patienten mit Digitoxinintoxikation keine gesicherte Indikation für eine Gabe von Digitoxin finden ließ, somit Patienten das Medikament zum Aufnahmezeitpunkt unnötigerweise verschrieben bekamen und diese UAE vermeidbar gewesen wären.

Für Digitoxin, als ein sehr nebenwirkungsreiches und in seiner Wirkung durch viele Faktoren beeinflussbares Medikament, ist es besonders wichtig, dass es nur bei streng gestellter bzw. bei langjähriger Anwendung auch regelmäßig kontrollierter Indikation verordnet wird. Vor allem bei Risikogruppen, wie z. B. alten Menschen mit geringem Körpergewicht oder Patienten mit eingeschränkter Funktion von Leber und Niere, sollte die Therapie dabei regelmäßig mit Hilfe von Serum-Digitoxinspiegelbestimmungen und der Elektrokardiographie überwacht werden. Hierbei sollte auch besonders sensibel auf Symptome einer Intoxikation geachtet werden.

Auch für die Medikamentengruppe der Herzglykoside, die schon seit Jahrzehnten im klinischen Alltag angewendet werden, könnten Fortbildungsveranstaltungen hilfreich sein, um weiterhin vorhandenen Problemen verstärkt Beachtung zu schenken. Eine nützliche Informationsquelle stellt hier auch das Internet dar, über das man auf viele aktuelle Veröffentlichungen, wie z. B. die Leitlinien für die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, die von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung herausgegeben wurden, schnellen Zugriff erhält.

Das Ziel einer medikamentösen Behandlung muss es sein, einen größt möglichen Therapieerfolg bei geringst möglichem Risiko für den Patienten zu erreichen.

Anhang

Anlage 1: Triggerdiagnosen

Kardiovaskuläre Reaktionen: unklare Synkope, VH- und Kammerflimmern, Blockbildung, RR-Abfall / Anstieg

Akute gastrointestinale Reaktionen: Teerstuhl, Bluterbrechen, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen

Blutbildungsstörung, Störung der Blutgerinnung: Purpura, Hämatome, Hämaturie, Leukozytopenie, Panzytopenie, Anämie, Thrombozytopenie

Allergische Reaktionen: Bronchospasmen, Laryngospasmen, Dyspnoe, Lungenödem, Hautveränderungen (Rötungen, Schwellung, Juckreiz, Blasenbildung)

Nierenfunktionsstörung, Nephropatien: Oligourie / Anurie, Hypoproteinämie

Leberfunktionsstörung/ - Parenchymschaden: Ikterus

ZNS-Symptomatik und psychische Reaktionen: Hypokinesien, Dyskinesien, motorische Unruhe, Rigor, Verwirrtheit, Halluzination, Parästhesien, Krämpfe

Stoffwechselstörungen: Hypoglykämien, Hyperglykämien

Sonstige Reaktionen: Tinnitus, Gesichtsfeldeinschränkungen, Geschmacksstörungen, Myopathien

Anlage 2: System-Organ Classes (SOC) and Codes**Entsprechend der WHO Adverse Reaction Terminology (ART)**

Organsystemklasse	Code
Haut und Hautanhangsgebilde	0100
Muskel- und Skelettsystemstörungen	0200
Bindegewebsveränderungen	0300
Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems	0410
Störungen des vegetativen Nervensystems	0420
Sehstörungen	0431
Hör- und Gleichgewichtsstörungen	0432
Andere Sinnesstörungen	0433
Psychiatrische Störungen	0500
Störungen des Verdauungstraktes	0600
Leber- und Gallenveränderungen	0700
Stoffwechselstörungen	0800
Endokrine Störungen	0900
Störungen des Herz- Kreislaufsystems, allgemein	1010

Fortsetzung der Anlage 2:

Störungen an Myo-, Endo-, Perikard, Herzklappen	1020
Herzrhythmusstörungen	1030
Gefäßveränderungen (außer Herz)	1040
Störungen des Respirationstrakts	1100
Veränderungen des roten Blutbildes	1210
Veränderungen des weißen Blutbildes	1220
Thrombozytenveränderungen, Gerinnungsstörungen	1230
Störungen an Nieren und ableitenden Harnwegen	1300
Fertilitätsstörung des Mannes	1410
Fertilitätsstörung der Frau	1420
Fötale Veränderungen	1500
Veränderungen beim Neugeborenen und Kleinkindern	1600
Generalisierte Störungen	1810
Veränderungen der Applikationsstelle	1820
Tumorerkrankungen	1700

Anlage 3: Entscheidungskriterien zur Ermittlung der intrinsischen Risikobeurteilung zum Entstehen eines UAE durch ein bestimmtes Medikament (nach Bégaud et al. 1985)

Einteilung eines UAE nach chronologischen Kriterien							
	Beziehung zum Beginn einer Reaktion (Zeitintervall nach Exposition)						
	Wahrscheinlich			möglich			auszuschließen
(Re)exposition	(R+)	(R0)	(R-)	(R+)	(R0)	(R-)	
Zeitverlauf							
wahrscheinlich	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
unbestimmt	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
unwahrscheinlich	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0
<p><u>Erläuterung:</u> Das Zeitintervall von der Medikamenteneinnahme bis zum Auftreten des UAE, der Verlauf nach Absetzen des Arzneimittels und das Ergebnis der Reexposition sind die drei Kriterien zur chronologischen Beurteilung des UAE. Sie ergeben in Kombination eine vierstimmige Bewertung (C) des Zusammenhanges zwischen der Arzneimittelaufnahme und dem Auftreten eines UAE.</p> <p>C0 = Zeitlicher Zusammenhang auszuschließen; (R+) = Reexposition (R) ist positiv C1 = Zeitlicher Zusammenhang zweifelhaft; (R-) = Reexposition (R) ist negativ C2 = Zeitlicher Zusammenhang möglich; (R0) = Reexposition (R) ist nicht erfolgt C3 = Zeitlicher Zusammenhang wahrscheinlich</p>							

Fortsetzung der Anlage 3:

Einteilung eines UAE nach Symptomen						
	Symptome deuten auf die ursächliche Rolle des Arzneimittels oder von Risikofaktoren hin			andere Fälle		
Andere Erklärung des UAE als durch Medikament	<i>Zuverlässige und spezifische Labortests</i>					
	(L+)	(LØ)	(L-)	(L+)	(LØ)	(L-)
NONE (keine Ursache) nach Durchführung einer geeigneten Suche zum Ausschluss alternativer Ursachen	S3	S3	S1	S3	S2	S1
POSSIBLE (mögliche Ursache) keine andere Erklärung möglich oder vorhanden als arzneimittelbedingt	S3	S2	S1	S3	S1	S1
<u>Erläuterung:</u> Die symptomatischen Kriterien berücksichtigen die Symptome selbst, wie auch klinische und paraklinische Befunde. Sie berücksichtigen gesicherte Risikofaktoren und, wenn gegeben, das Ergebnis spezifischer Labortests (L) (+ 0 positiv; - = negativ; Ø = nicht durchführbar). S1 = zweifelhafte Symptomatologie; S2 = mögliche Symptomatologie; S3 = wahrscheinliche Symtomatologie						

Fortsetzung der Anlage 3:

Abschließende Beurteilung			
<div>Symptomatologie</div> <div>Chronologische Abfolge</div>	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4
<p>Erläuterung: Die Kombination der chronologischen und der symptomatischen Maßzahlen ergibt eine zusammenfassende, abschließende Beurteilung in fünf Stufen (I0 – I4), die die Bedeutung eines Arzneimittels für die Entstehung von UAE charakterisieren.</p> <p>I0 = unwahrscheinlich; I1 = zweifelhaft; I2 = möglich; I3 = wahrscheinlich; I4 = sehr wahrscheinlich</p>			

Literatur- und Quellenverzeichnis

Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R, Vliet MV, Nemeskal R, Leape LL. 1995. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for Prevention. JAMA, 274:29-34.

Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. 1985. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Therapie, 40:111-118.

Beller GA, Smith TW, Abelmann WH, Haber E, Hood WB. 1971. Digitalis Intoxication - A Prospektive Clinical Study with Serum Level Correlations. NEJM, 284:989-997.

Belz GG, Breithaupt-Grögler K, Osowski U. 2001. Treatment of congestive heart failure - current status of use of digitoxin. European Journal of Clinical Investigation, 31(Suppl.2):10-17.

Belz GG, Erbel R, Schumann K, Gilfrisch HJ. 1987. 1978. Dose-Response Relationships and Plasma Concentrations of Digitalis Glykosides in Man. Europ J clin Pharmacol, 13:103-111.

Bøhmer T, Røseth A. 1998. Prolonged digitoxin half-life in very elderly patients. Age and Ageing, 27:222-224.

Boman K. 1983. Digitalis Intoxication in Geriatric In-Patients. Acta med Scand, 214:345-351.

Borchelt M. 1995. Potentielle Neben- und Wechselwirkungen der Multimedikation im Alter: Methodik und Ergebnisse der Berliner Altersstudie. Z Gerontol Geriat, 28:420-428.

Bruns A, Reil GH. 1999. Herzinsuffizienz. In: Alexander K, Daniel WG, Diener HC, Freund M, Köhler H, Matern S, Maurer HH, Michel BA, Nowak D, Risler T, Schaffner A, Scherbaum WA, Sybrescht GW, Wolfram G, Zeitz M, Flasnoecker M, Hrsg. TIM - Thiemes Innere Medizin Stuttgart: Geor Thieme Verlag, 1070- 1088.

Buechl S. 1988. Pharmakokinetik von Digitoxin bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion nach einmaliger intravenöser und chronisch-oraler Gabe von Digitoxin [Dissertation]. Kiel: Christian-Albrechts-Universität.

Carlson KJ, Lee DCS, Goroll AH, Leahy M, Johnson RA. 1985. An Analysis of Physicians' Reasons for Prescribing long-term Digitalis Therapie in Outpatients. J Chron Dis, 38:733-739.

Closson RG. 1983. Visual Hallucinations as the Earliest Symptom of Digoxin Intoxication. Arch Neurol, 40:386.

Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS). 1992. Basic requirements for the use of terms for reporting adverse drug reactions. Pharmacoepidemiol Drug Safety, 1:39-45.

Dartnell JGA, Anderson RP, Chohan V, Galbraith KJ, Lyon MEH, Nestor PJ, Moulds RFW. 1996. Hospitalisation for adverse events related to drug therapy: Incidence, avoidability and costs. MJA, 164:659-662.

Dietrich ES. 1999. Grundlagen und Grenzen der Pharmakoökonomie. PZ Prisma, 6:61-68.

Dunker G., Horst H., Kolenda K.D., Schenk F. 1983. Farbsinnstörungen bei „therapeutischen“ Glykosid-Serumkonzentrationen. Fortschr Med 101:1970-1973.

Erdmann E, Brown L, Lorenz B, Kreuzer E, Kemkes B, Weinhold C, Holper K, Klövekorn W. 1985. Altersabhängige Regulation der Herzglykosidrezeptoren. Zeitschrift für Kardiologie, 7:33-38.

Erdmann E. 1991. Besonderheiten der Herzglykosidtherapie im Alter. Der Internist, 32:472-478.

Eschenhagen T, Scholz H. 2001. Herzinsuffizienz. In: Lemmer B, Brune K, Hrsg. Fülgraff Palm Pharmakotherapie / Klinische Pharmakologie. 11. Aufl. München Jena: Urban und Fischer-Verlag, 222-229.

Fachinformation Digitoxin AWD 0,07®. 2003. AWD Pharma.

Fachinformation Digimerck®. 2003. Merck-Pharma.

Flasch H. 1982. Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Digitalis-Therapie. Fortschr Med, 100:1743-1748.

Follath F. 1982. Digitalis-Therapie beim alten Menschen. Fortschr Med, 100:1431-1434.

Gheorghiade M, Pitt B. 1997. Digitalis Investigation Group (DIG) Trial: A stimulus for further research. AHJ, 134:3-12.

Gjerdrum K. 1973. Digitoxin in normal man, concentrations and rate of elimination. In: Storstein O. Symposium on Digitalis. Oslo: Gyldendal Norsk Verlag, 103-112.

Göttler M, Schneeweiss S, Hasford J. 1997. Adverse Drug Monitoring – Cost and Benefit Considerations Part 2: Cost and Preventability of Adverse Drug Reaction Leading to Hospital Admission. Pharmacoepidemiol and Drug Safety, 6:97-90.

Haasis R. 1982. Indikationen und Kontraindikationen für eine Therapie mit Herzglykosiden. Fortschr Med, 100:1436-1439.

Häcki MA, Angehrn W, Cavegn HR, Brändli O. 1982. Zur Langzeit-Digitalistherapie älterer Patienten. Ist die Mehrzahl unnötig digitalisiert?. Schweiz med Wschr, 112:1888-1891.

Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brøsen K, Haghfeld T, Harvald B, Beck-Nielsen J, Worm J, Jensen KB, Davidsen O, Frandsen NE, Hagen C, Andersen M, Frølund F, Kromann-Andersen H, Schou J. 1992. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. Br J Clin Pharmacol, 33:61-68.

Hallas J, Harvald, Worm J, Beck-Nielsen J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Schou J, Kromann-Andersen H, Frølund F. 1993. Drug related hospital admissions Results from an intervention programm. Eur J Clin Pharmacol, 45:199-203.

Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. 1992. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm*, 49:2229-2232.

Hauptman PJ, Kelly RA. 1999. Digitalis. *Circulation*, 99:1265-1270.

Haustein KO. 1996. Digitoxin und Digoxin. *Dresdner Ärzteseminare Bd. 13*. Heidelberg Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag.

Haustein KO. 1998. Sind Digitalisglykoside für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz noch erforderlich?. *Arzneiverordnung in der Praxis*, 3/1998:6.

Hoppe UC, Erdmann E. 2001. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiologie*, 90:218-237.

Horst HA, Kolenda KD, Duncker G, Schenck F, Löffler H. 1988. Häufigkeit und Ausmaß digitalisinduzierter Farbstörungen. *Med Klin*, 83:541-547.

Hull SM, Mackintosh A. 1977. Discontinuation of maintenance digoxin therapy in general practice. *The Lancet*, 1977/2:1054-1055.

Humaid BAA. 2000. Analyse der Unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) unter Berücksichtigung ihrer Vermeidbarkeit, die im Zeitraum vom 01. November 1996 bis zum 31. Oktober 1998 zur stationären Aufnahme in die Klinik für Innere Medizin der FSU Jena führte. [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

Ingelfinger JA, Goldman P. 1976. The Serum digitalis concentration - does it diagnose digitalis toxicity?. *NEJM*, 294:867-870.

Johnston GD, McDevitt DG. 1979. Is maintenance digoxin necessary in patients with sinus rhythm?. *The Lancet*, 1979/I:567-570.

Kernan WN, Castellsague J, Perlman GD, Ostfeld A. 1994. Incidence of Hospitalisation for Digitalis Toxicity Among Elderly Americans. *AJM*, 96:426-431.

Kobza R, Candinas R, Noll G, Lüscher TF. 2001. Ist Digitalis noch zeitgemäß?. Schweiz Med Forum, 21:559-566.

Kochsiek K, Larbig D, Haasis R. 1977. Klinik und Therapie der Digitalisintoxikationen. Verh dtsch Ges inn Med, 83:99-115.

Koch-Weser J, Duhme DW, Greenblatt DJ. 1974. Influence of serum digoxin concentration measurements on frequency of digitotoxicity. Clin Pharmacol Ther, 16:284-287.

Koenig W, Rietbrock N, Woodcock BG, Lehmacher W. 1987. Determinanten von Digoxin- und Digitoxinplasmakonzentrationen bei älteren Patienten. Klin Wochenschr, 65:1073-1080.

Kolenda KD, Jost S, Kokenge F. 1981. Digoxin oder Digitoxin? Zur Glykosidwahl im Alter und bei Nieren- und Lebererkrankungen. Ther d Gegenw, 120:21-39.

Kuhn H, Gietzen F. 1999. Hypertrophische Kardiomyopathien. In: Alexander K, Daniel WG, Diener HC, Freund M, Köhler H, Matern S, Maurer HH, Michel BA, Nowak D, Risler T, Schaffner A, Scherbaum WA, Sybrescht GW, Wolfram G, Zeitz M, Flasnoecker M, Hrsg. TIM - Thiemes Innere Medizin Stuttgart: Geor Thieme Verlag, 1211-1218.

Kuschel UM. 2002. Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) von Herz-Kreislaufmedikamenten Ergebnisse einer multizentrischen Studie [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

Lahrtz H, Reinold HM, Van Zwieten PA. 1969. Serumkonzentration und Ausscheidung von ³H-Digitoxin beim Menschen unter normalen und pathologischen Bedingungen. Klin Wschr, 47:495-700.

Larbig D. 1975. Herzinsuffizienz: Digitalistherapie. Therapiewoche, 1/1975:48-61.

Larbig D, Haasis R. 1978. Plasma-tissue distribution of differenz cardiac glykosides. In: Bodem G, Dengler H.J. Cardiac glykosides. Berlin: Springer Verlag, 126-133.

Larbig D. 1982. Wert und Indikation der Herzglykosidspiegel-Bestimmung. Fortschr Med, 100:1749-1752.

Leape LL. 1995. Preventing adverse drug events. Am J Health-Syst Pharm, 52:379-382.

Lin SH, Lin MS. 1993. A survey on drug-related hospitalisation in a community teaching hospital. Intern J Clin Pharmacol Therap Toxicol, 31:66-69.

Lukas DS 1973. The pharmacokinetics and metabolism of digitoxin in man. In: Storstein O. Symposium on Digitalis. Oslo: Gyldendal Norsk Verlag, 84-102.

Lukas DS. 1973. The role of the liver in the chemical transformation on digitoxin. In: Storstein O. Symposium on Digitalis. Oslo: Gyldendal Norsk Verlag, 192-199.

Maisch B, Funcker R, Alter P, Portig I, Pankuweit S. 2002. Dilatative Kardiomyopathie und Myokarditis. Internist, (Suppl.1)43:45-65.

Moore N, Briffaut C, Noblet C, Normand CA, Thuillez C. 1995. Indirect Drug - related costs. Lancet, 345:588-589.

Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, Smith LK, Voorhees LV, Gourley LA, Jolly MK. 1993. Withdrawal of Digoxin From Patients with Chronic Heart Failure Treated with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors – The RADIANCE Study. NEJM, 329:1-7.

Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes ZT, Vigliotti DJ, Mullis SR. 1994. Factors associated with preventable adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm, 51:2268-2272.

Peters U. 1982. Pharmacokinetic review of digitalis glycosides. European Heart Journal, 3(Suppl.D):65-78.

Peters U, Fritsch WP, Grabensee B. 1978. Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Digitoxin bei Patienten mit Leberzirrhose. Verh Dtsch Ges inn Med, 84:1465-1468.

Peters U, Hausamen TU, Grosse-Brockhoff F. 1974. Therapie mit Digitoxin unter Kontrolle des Serum-Digitoxinspiegels. Dt med Wochenschr, 35:1701-1707.

Prince BS, Goetz CM, Rihn TL, Olsky M. 1992. Drug-related emergency department visits and hospital admission. Am J Hosp Pharm, 49:1696-1700.

Rawlins MD, Thompson JW. 1991. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM. Textbook of adverse drug reactions 4th ed. Oxford medical Publication, 18-45.

Roever C, Ferrante J, Gonzalez EC, Pal N, Roetzheim RG. 2000. Comparing the Toxicity of Digoxin and Digitoxin in a Geriatric Population: Should an Old Drug Be Rediscovered?. Southern Medical Journal, 93:199-202.

Ruiz-Torres A. 1977. Änderung der Glykosidtoleranz durch hormonelle Faktoren. Verh Dtsch Ges inn Med, 83:91-98.

Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. 2002. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. Eur J Clin Pharmacol, 58:285-291.

Schneider J, Ruiz-Torres A. 1976. Bedeutung des Körpergewichtes bei der Digitalisierung des Herzkranken. Verh Dtsch Ges inn Med, 82:1709-1712.

Scholz H. 1995. Herzinsuffizienz. In: Füllgraff, Palm. Pharmakotherapie / Klinische Pharmakologie. 9. Aufl. München Jena: Gustav Fischer Verlag.

Scholz H. 2003. Kardiaka. In: Schwabe U, Paffrath D. Arzneimittelverordnungs-Report 2003. Springer Verlag, 553-560.

Schüren KP, Rietbrock N. 1982. Digitalisbehandlung in Deutschland. DMW, 107:1935-1938.

Schwiegk H. 1960. Die Therapie der Herzinsuffizienz mit Glykosiden. Der Internist, 1:6-14.

Smith TW, Antman EM, Friedman PL, Blatt CM, Marsh, JD. 1984. Digitalis Glykosides: Mechanisms and Manifestations of Toxicity. Progress in Cardiovascular Diseases, 26:413-458.

Smith TW. 1973. Digitalis Glykosides (Second of Two Parts). NEJM, 288:942-946.

Smith TW, Haber E. 1973. Digitalis(Fourth of Four Parts). NEJM, 289:1125-1129.

Statistisches Bundesamt. 2000. Körpermaße der Bevölkerung in Deutschland – Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index nach Altersgruppen / Ergebnisse einer Mikrozensusbefragung zum Gesundheitszustand im April 1999[Internetrecherche].

Statistisches Bundesamt. 2003. Pressekonferenz „Bevölkerungsentwicklung Deutschlands bis zum Jahr 2050“ am 6. Juni 2003 in Berlin, Statement von Präsident Johann Hahlen.

Storstein L.1981. Prospektive Untersuchungen zur Digitalis-Intoxikation. Fortschr Med, 99:1247-1254

Storstein , Amlie. 1979. Pharmakokinetics and metabolism of digitoxin in patients with chronic active hepatitis. In: Greef K, Rietbrock N, Heusinger H, Vöhringer HF, Hrsg. Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz. Stuttgart New York: Schattauer Verlag, 191-198.

Storstein O, Hansteen V, Hatle L, Hillestad L, Storstein L. 1977. Studies on digitalis 13. A Prospective Study of 649 Patients on Maintenance Treatment with Digitoxin. AHJ, 93:434-443.

The Digitalis Investigation Group. 1997. The effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. NEJM, 336:525-33.

Trappe HJ. 1999. Herzrhythmusstörungen. In: Alexander K, Daniel WG, Diener HC, Freund M, Köhler H, Matern S, Maurer HH, Michel BA, Nowak D, Risler T, Schaffner A, Scherbaum WA, Sybrescht GW, Wolfram G, Zeitz M, Flasnoecker M, Hrsg. TIM - Thiemes Innere Medizin Stuttgart: Geor Thieme Verlag, 1226-1250.

Turnheim K. 1998. Drug dosage in the Elderly Is it Rational?. *Drugs & Aging*, 13:357-379.

Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. 1993. Randomized Study Assessing the Effect of Digoxin Withdrawal in Patients With Mild to Moderate Chronic Congestive Heart Failure: results of the PROVED Trail. *JACC*, 22:955-62.

Vöhringer HF, Rietbrock N. 1979. Renale und extrarenale Elimination von Digitoxin. In: Greef K, Rietbrock N, Heusinger H, Vöhringer HF, Hrsg. *Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz*. Stuttgart New York: Schattauer Verlag, 114-125.

Vöhringer HF, Rietbrock N. 1981. Digitalis Therapie in renal failure with special regard to digitoxin. *Int J clin Pharmacol*, 19:175-184.

Von Capeller D, Copeland GD, Stern TN. 1959. Digitalis Intoxication: A clinical report of 148 cases. *Ann Intern Med*, 50:869-878.

Warren JL, McBean AM, Hass SL, Babish JD. 1994. Hospitalizations With Adverse Events Caused by Digitalis Therapy Among Elderly Medicare Beneficiaries. *Arch Intern Med*, 154:1482-1487.

Weese H. 1936. *Digitalis*. Leipzig: Georg Thieme Verlag.

Weil J, Riegger G. 2002. Therapie der ischämischen und nichtischämischen Herzinsuffizienz. *Internist*, (Suppl.1)43:8-18.

WHO. 1972. *International Drug Monitoring - The Role of the National Centres*. Tech Rep Ser no.498.

Wilson K, Hanson J. 1980. The Effects of Extremes of Age on Drug Action. *Meth and Find Exptl Clin Pharmacol*, 2:303-312.

Young IS, Goh EML, McKillop UH. 1991. Magnesium status and digoxin toxicity. *Br J Clin Pharmacol*, 32:717-721.

Zilly W. 1979. Arzneimitteltherapie bei Lebererkrankungen. Med Klin, 74:1575-1580.

Zilly W. 1979. Digitoxin bei akuter und chronischer Lebreinsuffizienz. In: Greef K, Rietbrock N, Heusinger H, Vöhringer HF, Hrsg. Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz. Stuttgart New York: Schattauer Verlag, 199-212.

Zilly W, Frank P, Richter E, Rietbrock N. 1976. Die Elimination von Digitoxin bei Leberkrankheiten. Verh Dtsch Gesellsch Inn Med, 82:1663-1666.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, *Conrad Fiebig, geboren am 19.04.1978 in Zwickau*, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat: Frau PD Dr. rer. nat. M. Hippus,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnlichen oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 21. 12. 2003

Conrad Fiebig, Verfasser

Lebenslauf

Name: Conrad Fiebig

Geburtsdatum/-ort: 19. 04. 1978 in Zwickau

Familienstand: ledig

Schulbildung:

1984 - 6/1996 Oberschule / Gymnasium in Zwickau - Abschluss: Abitur

Pflichtdienste:

7/1996 – 9/1997 Zivildienst im Senioren- und Pflegeheim
„Haus Stadtblick“ in Zwickau

Studium:

10/1997 –
voraussichtlich 5/2004 Studium der Humanmedizin an der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

9/1999 Ärztliche Vorprüfung

9/2000 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/2002 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

12/2001 – 12/2003 Arbeit als Doktorand im Institut für Klinische Pharmakologie
des Klinikums der FSU Jena

Danksagung

Für die Überlassung des Themas sowie für die konstruktive Kritik und hilfreichen Ratschläge zu jeder Zeit möchte ich mich bei Frau PD Dr. rer. nat. M. Hippius herzlich bedanken.

Weiterhin möchte ich Herrn H. Schröter vom Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik sowie Herrn Dr. R. Vollandt vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation danken, die mit ihren fachlichen Anregungen und Hilfestellungen die Entstehung dieser Arbeit förderten.

Ein ganz lieber Dank gilt meiner Familie, ohne die dieses Studium nicht möglich gewesen wäre und die mir in allen Lebensbereichen helfend zur Seite stehen.

Meiner Freundin Martina danke ich nicht zuletzt für ihre vielseitige Hilfe, aber auch die gelegentlich notwendige Ablenkung.